

DIE KOMBINIERTE NORMOVOLÄMISCHE HÄMODILUTION
MIT HUMANALBUMINLÖSUNG UND DEXTRAN 60
AN UROLOGISCHEN PATIENTEN
BLUTGERINNUNG, VOLUMENBILANZ
UND KLINISCHE ANWENDBARKEIT

Andreas Sliwka

1981

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 26 81 77

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. W. Brendel)
an der Chirurgischen Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. G. Heberer)

DIE KOMBINIERTE NORMOVOLÄMISCHE HÄMODILUTION
MIT HUMANALBUMINLÖSUNG UND DEXTRAN 60
AN UROLOGISCHEN PATIENTEN
BLUTGERINNUNG, VOLUMENBILANZ
UND KLINISCHE ANWENDBARKEIT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Andreas Sliwka
aus Hof

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. MESSNER

Mitberichterstatter: Prof. Dr. BRENDDEL

Dekan: Prof. Dr. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 26.2.1981



INHALT

	71
A. KAPITELSTÜCKE	1
B. VORWORT	2
Vorwort des Verfassers	2
Vorwort des Herausgebers	3
Vorwort des Verlegers	4
Vorwort des Übersetzers	5
Meinem Vater Norbert Sliwka gewidmet	6
C. INHALT	7
1. Vorwort des Verfassers	7
2. Vorwort des Herausgebers	8
3. Vorwort des Verlegers	9
4. Vorwort des Übersetzers	10
5. Vorwort des Verfassers	11
6. Vorwort des Herausgebers	12
7. Vorwort des Verlegers	13
8. Vorwort des Übersetzers	14
9. Vorwort des Verfassers	15
10. Vorwort des Herausgebers	16
11. Vorwort des Verlegers	17
12. Vorwort des Übersetzers	18
13. Vorwort des Verfassers	19
14. Vorwort des Herausgebers	20
15. Vorwort des Verlegers	21
16. Vorwort des Übersetzers	22
17. Vorwort des Verfassers	23
18. Vorwort des Herausgebers	24
19. Vorwort des Verlegers	25
20. Vorwort des Übersetzers	26
21. Vorwort des Verfassers	27
22. Vorwort des Herausgebers	28
23. Vorwort des Verlegers	29
24. Vorwort des Übersetzers	30
25. Vorwort des Verfassers	31
26. Vorwort des Herausgebers	32
27. Vorwort des Verlegers	33
28. Vorwort des Übersetzers	34
29. Vorwort des Verfassers	35
30. Vorwort des Herausgebers	36
31. Vorwort des Verlegers	37
32. Vorwort des Übersetzers	38
33. Vorwort des Verfassers	39
34. Vorwort des Herausgebers	40
35. Vorwort des Verlegers	41
36. Vorwort des Übersetzers	42
37. Vorwort des Verfassers	43
38. Vorwort des Herausgebers	44
39. Vorwort des Verlegers	45
40. Vorwort des Übersetzers	46
41. Vorwort des Verfassers	47
42. Vorwort des Herausgebers	48
43. Vorwort des Verlegers	49
44. Vorwort des Übersetzers	50
45. Vorwort des Verfassers	51
46. Vorwort des Herausgebers	52
47. Vorwort des Verlegers	53
48. Vorwort des Übersetzers	54
49. Vorwort des Verfassers	55
50. Vorwort des Herausgebers	56
51. Vorwort des Verlegers	57
52. Vorwort des Übersetzers	58
53. Vorwort des Verfassers	59
54. Vorwort des Herausgebers	60
55. Vorwort des Verlegers	61
56. Vorwort des Übersetzers	62
57. Vorwort des Verfassers	63
58. Vorwort des Herausgebers	64
59. Vorwort des Verlegers	65
60. Vorwort des Übersetzers	66
61. Vorwort des Verfassers	67
62. Vorwort des Herausgebers	68
63. Vorwort des Verlegers	69
64. Vorwort des Übersetzers	70
65. Vorwort des Verfassers	71
66. Vorwort des Herausgebers	72
67. Vorwort des Verlegers	73
68. Vorwort des Übersetzers	74
69. Vorwort des Verfassers	75
70. Vorwort des Herausgebers	76
71. Vorwort des Verlegers	77
72. Vorwort des Übersetzers	78
73. Vorwort des Verfassers	79
74. Vorwort des Herausgebers	80
75. Vorwort des Verlegers	81
76. Vorwort des Übersetzers	82
77. Vorwort des Verfassers	83
78. Vorwort des Herausgebers	84
79. Vorwort des Verlegers	85
80. Vorwort des Übersetzers	86
81. Vorwort des Verfassers	87
82. Vorwort des Herausgebers	88
83. Vorwort des Verlegers	89
84. Vorwort des Übersetzers	90
85. Vorwort des Verfassers	91
86. Vorwort des Herausgebers	92
87. Vorwort des Verlegers	93
88. Vorwort des Übersetzers	94
89. Vorwort des Verfassers	95
90. Vorwort des Herausgebers	96
91. Vorwort des Verlegers	97
92. Vorwort des Übersetzers	98
93. Vorwort des Verfassers	99
94. Vorwort des Herausgebers	100
95. Vorwort des Verlegers	101
96. Vorwort des Übersetzers	102
97. Vorwort des Verfassers	103
98. Vorwort des Herausgebers	104
99. Vorwort des Verlegers	105
100. Vorwort des Übersetzers	106

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A EINLEITUNG	1
B METHODIK	3
Versuchsaufbau und Meßzeitpunkte	4
Messungen	6
Berechnungen	7
Untersuchungsablauf	8
Statistik	9
C ERGEBNISSE	10
I. Veränderungen von Hämoglobin- konzentration, Hämatokrit und Plas- ma-Kalium-Konzentration	10
II. Kolloidosmotischer Druck und Konzentra- tion der Gesamtproteine und des Albumins im Plasma	13
III. Volumenbilanz	14
IV. Intraoperative Veränderungen der Blut- gerinnungsparameter	19
V. Wundheilung und Krankenhausaufenthalt	22
D DISKUSSION	24
I. Die Beeinflussung der Blutgerinnung durch die Hämodilution - physiologische und kli- nische Gesichtspunkte	24
a) Vorbemerkungen	24
b) eigene Ergebnisse	25
II. Hämodilution mit Dextran als Thrombose- prophylaxe im Vergleich zu Heparin und Kumarinen	32
III. Die Kriterien des Plasmaersatzmittels, das dem Anspruch der Hämodilution ge- recht wird	39
a) Humanalbumin- und Plasmaprotein- lösungen	40
b) Gelatine	42
c) Hydroxyäthylstärke	44
d) Dextran	46
e) zusammenfassender Vergleich der ver- schiedenen Volumenersatzmittel	49

IV. Volumenbilanz	51
V. Das Verhalten von kolloidosmotischem Druck und der Konzentration der Plasmaproteine	56
VI. Klinischer Verlauf und Anwendungsgebiete der präoperativen normovolämischen Hämodilution	60
a) Wundheilung und Krankenhausaufenthalt	60
b) Weitere Anwendungsgebiete für die normovolämische Hämodilution außerhalb der Chirurgie	61
E ZUSAMMENFASSUNG	65
F LITERATURVERZEICHNIS	67
G ANHANG	

A. EINLEITUNG

Die moderne Operationstechnik und die erweiterten Kenntnisse im Bereich der Anästhesie haben dazu geführt, daß heute in größerem Ausmaß auch schwerere chirurgische Eingriffe - unter Einbeziehung auch älterer Patienten - durchgeführt werden können. Damit einhergehend erhielten die Probleme der Bluttransfusion mit ihren Risiken, aber auch das zunehmende Auftreten der postoperativen Thromboembolie eine andere Wertung. Die Auseinandersetzung damit führte zu einer veränderten Einstellung zur prä-, intra und postoperativen Volumen therapie.

Die Notwendigkeit, den intraoperativen Blutverlust und damit den Bedarf an homologen Blutkonserven zu senken, ließ in Verbindung mit genaueren Kenntnissen über die Pathologie des hypovolämischen Schocks in den späten sechziger Jahren das Konzept der präoperativen normovolämischen Hämodilution entstehen: Bei zu erwartenden intraoperativen Blutverlusten zwischen ein und zwei Litern wird dem Patienten unmittelbar vor der Operation eine entsprechende Menge Blut entnommen und mit einem Stabilisator versehen im Operationsaal aufbewahrt. Gleichzeitig wird in eine Vene des anderen Armes eine dem entnommenen Blutvolumen entsprechende Menge Plasmaersatzmittel infundiert. Der Effekt ist eine Verdünnung des Vollblutes, was am Absinken des Hämatokrits ersichtlich ist. Der intraoperative Blutverlust ist somit ein Verlust verdünnten Blutes. Eine notwendige Bluttransfusion kann zunächst mit dem autologen Blut vorgenommen werden, welches das Hepatitisrisiko und die Gefahr von Transfusionsreaktionen ausschließt und durch die kurze Lagerungszeit eine optimale Sauerstofftransportkapazität gewährleistet.

In zahlreichen tierexperimentellen Studien fand dieses Konzept seine Bestätigung und führte neben anderem zu der Erkenntnis, daß die Aufrechterhaltung von Normovolämie weitaus wichtiger ist als die Beibehaltung eines normalen Hämatokrits. Die extreme Hämodilution am Hund bis zu Hkt-Werten unter 10% hat Klarheit über die physiologischen Adaptationsmechanismen und die Grenzen der Hämodilution gebracht, sodaß aus einem Konzept inzwischen eine Therapiemöglichkeit erarbeitet wurde, die auch in der klinischen Routine mit Sicherheit gehandhabt werden kann.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Hämodilution losgelöst von experimentellen Bedingungen in der klinischen Praxis mit deren eigenen Gesetzen zu erproben. Die zu fällenden Entscheidungen lagen allein beim Kliniker und dessen Einschätzung der Situation. Besonderes Interesse galt der Beurteilung des Blutverlustes bei hämodiluierten Patienten. Aus diesem Grund fiel die Wahl auf Patienten mit transurethraler Prostataresektion, da bei dieser relativ standardisierten Operationsform der Blutverlust wohl mit der geringsten Fehlerquote zu bestimmen ist.

Die langjährige Verwendung von Dextran in der Volumentherapie und der Hämodilution hat dessen Wirksamkeit als Thromboseprophylaktikum erwiesen. Aus diesem Grund wurde Dextran 60 verwendet und die klinisch relevanten Gerinnungsparameter sowie ihre möglichen Veränderungen im Verlauf der Hämodilution untersucht.

Die Veränderungen der Hämodynamik und der Blutgase im Verlauf der Hämodilution wurden in dieser Arbeit von Herrn Robert Schmid in einer eigenen Dissertation untersucht (114). Sie finden sich tabellarisch aufgeführt im Anhang.

B. METHODIK

Der klinische Teil der Arbeit wurde im Zeitraum vom Juni 1975 bis September 1976 in der Urologischen Klinik (Direktor Prof. Dr. E. Schmiedt) der Universität München durchgeführt. Die Messung der blutchemischen und -physikalischen Einzelgrößen erfolgte im Institut für chirurgische Forschung an der chirurgischen Universitätsklinik München.

Patienten

38 urologische Patienten, die einer transurethralen Prostataresektion (TUR) zugeführt werden sollten, wurden mittels einer Tabelle von Zufallszahlen^O einem Kontroll- bzw. Testkollektiv zugeordnet. Operatives Vorgehen und anästhesiologische Versorgung waren in beiden Gruppen gleich.

20 Patienten im Alter von 53 - 84 Jahren ($\bar{x} = 69 \pm 2$), mit einem durchschnittlichen Gewicht von 76 ± 4 kg dienten als Kontrollgruppe. In dieser Gruppe dauerte die Operation im Mittel 90 ± 9 Minuten; das Gewicht des resezierten Prostatagewebes betrug im Durchschnitt 32 ± 5 g.

Die Testgruppe umfaßte 18 Patienten im Alter von 49 - 77 Jahren ($\bar{x} = 65 \pm 2$) mit einem durchschnittlichen Gewicht von 76 ± 3 kg. Bei diesen Patienten dauerte die Operation im Mittel 115 ± 20 Minuten, wobei durchschnittlich 23 ± 3 g Gewebe entfernt wurden. Diese Patienten wurden einer präoperativen normovolämischen Hämodilution (HD) unterzogen.

^O Wissenschaftliche Tabellen; Dokumenta Geigy; J. R. Geigy Pharma Basel 1969.

Um in die Studie aufgenommen werden zu können, mußten die Patienten beider Gruppen folgende Voraussetzungen erfüllen: Der Hämatokrit mußte über 37% liegen und die Hämoglobinkonzentration über 11 g%. Eine normale Gerinnung sollte gewährleistet sein, wegen ein Quickwert von mehr als 60% und eine Thrombozytenzahl von mehr als 150 000/ul gefordert wurden. Kontraindikationen stellten Herzinsuffizienz, Herzinfarktanamnese und der Verdacht auf das Vorliegen einer obstruktiven Lungenerkrankung (Asthma bronchiale, Emphysem, Lungenfibrose, Silikose) dar.

Versuchsaufbau und Meßzeitpunkte

Den prämedizierten Patienten wurden nach erfolgter Spinalanästhesie unter sterilen Kautelen und unter Lokalanästhesie folgende Gefäße percutan punktiert:

Die rechte A. radialis mit einer Argyle Medicut gauge 18^o zur Abnahme von arteriellem Blut für blutchemische Messungen, sowie zum Blutaustausch im Rahmen der Hämodilution.

Die rechte V. cubitalis mittels Trommelspulenkatheter^{oo} zur Schaffung eines zentralvenösen Zuganges und zur Entnahme zentralvenösen Blutes.

Direkt nach Anästhesieeinleitung und Legen der arteriellen und venösen Zugänge erfolgte die erste Abnahme von 8 ml Blut (Abnahme A) zur Bestimmung der Ausgangswerte. Im Anschluß an diese erste Blutentnahme erfolgte beim Testkollektiv die Hämodilution. Nach deren Beendigung wurde in dieser Gruppe die Abnahme B vorgenommen, zu OP-Ende die Abnahme C. Da die einzelnen Operationen sehr unterschiedliche Zeiträume in Anspruch nahmen, unterlag auch

^o Aloe Medical; St. Louis Mo. USA.

^{oo} Aboven - 14; Deutsche Abbott GmbH, Ingelheim a. Rhein.

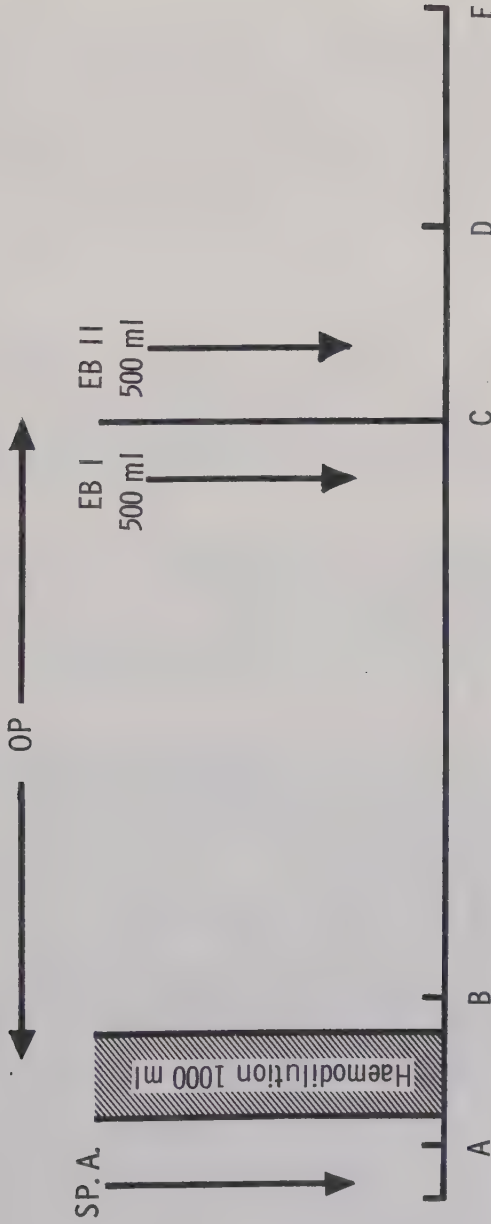


Abb.1: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes: Die Punkte A-E auf der Abszisse stellen die Zeitpunkte der einzelnen Flutentnahmen dar. A= vor OP-Periann; i= nach Hämodilution (nur in der HD-Gruppe); C= OP-Ende (d.h. Zeitpunkt der Katheterisierung, siehe Text); D= 1. Tag nach OP; E= 7. Tag nach OP; EB I= Rückgabe der zuletzt entnommenen Einheit Eigenblut; EB II= Rückgabe der zuerst entnommenen Einheit Eigenblut.

der Meßzeitpunkt C starken zeitlichen Schwankungen (10 - 360 min).
Zudem wurde bei jedem Patienten eine venöse Blutabnahme am Tage nach OP (Abnahme D) und am 7. Tage nach OP (Abnahme E) vorgenommen. Pro Blutentnahme wurden 8 ml Blut entnommen. Die Abnahme B erfolgte nur in der Hämodilutionsgruppe (Siehe dazu Abb. 1 Seite 5).

Messungen

- 1) Arterieller Blutdruck (unblutig);
- 2) Pulsfrequenz (EKG - Monitor; Siemens München);
- 3) Hämoglobinkonzentration (Cyanhämiglobinmethode);
- 4) Hämatokrit (Mikrohämatokritzentrifuge; Hawksley, Waltham, Mass. USA);
- 5) 2, 3 DPG (photometrisch);
- 6) Plasma-Gesamtprotein (Biuretmethode);
- 7) Plasmaproteinfraktionen (Elektrophorese);
- 8) Kolloidosmotischer Druck (Membranosmometer Knauer, Berlin);
- 9) Plasma-Kalium (Flammenphotometer);
- 10) Blutgase und Parameter des Säure-Basenhaushaltes: pO_2 , O_2 -Sättigung, pH, pCO_2 , HCO_3^- , Base Excess, (Mikroblutgasanalysator, "Gas Check AVL");
- 11) Arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_2$)
(Lex- O_2 -con, Medilex; Kehl am Rhein);
- 12) Blutgerinnung (Quick, Thrombinzeit, Thrombozytenzahl, Fibrinogenkonzentration, Partielle Thromboplastinzeit (PTT);
- 13) Hämoglobinverlust (Cyanhämiglobinmethode).

Die Messungen 1 - 9 wurden während des gesamten Beobachtungszeitraumes (A - E) vorgenommen, die Messungen 10 - 12 nur während der Operation. Zur Berechnung des Blutverlustes wurde von OP -Beginn an der Hämoglobingehalt der Blasespülflüssigkeit bestimmt. Dies erfolgte solange, bis, in der Regel am 3. Tag nach OP, makroskopisch kein Blut mehr in der Spülflüssigkeit festzustellen war.

Berechnungen

- 1) Arterieller Mitteldruck (MAP);
- 2) Tension-Time-Index (TTI), modifiziert nach Bretschneider:
($P_{\text{syst.}} \times \sqrt{HF}$) (13).
- 3) Blutverlust: ($\frac{HbSP \times VolSP}{HbAK}$); HbSP = Hämoglobinkonzentration der Spülflüssigkeit, VolSP = Volumen der Spülflüssigkeit, HbAK = die jeweils aktuelle Hämoglobinkonzentration im Vollblut des Patienten.

Prämedikation und Anästhesie

Die Prämedikation am Morgen des Operationstages erfolgte mit 0,5 mg Atropin und 2ml Thalamonal^o bzw. 25 mg Atosil^{oo}. Bei 19 Patienten wurde zusätzlich ein Spasmoanalgetikum gegeben (50 mg Dolantin^{ooo}). Die Anästhesie erfolgte bei 31 Patienten mittels Spinalblock mit durchschnittlich 9 mg Pantocain^{ooo}, bei 7 Patienten wurde eine Inhalationsnarkose (O₂-Lachgas) durchgeführt.

^o Janssen GmbH, Düsseldorf.

^{oo} Bayer AG Leverkusen - Bayerwerk.

^{ooo} Farbwerke Hoechst, Frankfurt/M.

Untersuchungsablauf

Nach einer orientierenden Hkt-Bestimmung im Operationssaal wurde den HD-Patienten 800 - 1000 ml Blut aus der A. radialis in zwei, mit je 70 ml CPD-Stabilisator versehene Biopack-Blutbeutel^o entnommen. Um Normovolämie möglichst genau beizubehalten, wurde das ausströmende Blut laufend mit einer Federwaage gewogen und die Infusionsgeschwindigkeit der Dilutionslösung entsprechend gesteuert. Im Austausch gegen die ersten 500 ml Blut wurden 500 ml Dextran 60^{oo} mit Überdruck infundiert, gegen die zweiten 500 ml Humanalbumin^{ooo}. Die Blutbeutel wurden beschriftet, in der Reihenfolge ihrer Entnahme nummeriert und bei Raumtemperatur gelagert. Im Anschluß an die Hämodilution folgte eine weitere orientierende Hkt-Bestimmung, die je nach Bedarf bis zum OP-Ende wiederholt wurde. Der Zeitpunkt für die Reinfusion des autologen Blutes richtete sich individuell nach dem Ergebnis der jeweiligen Hkt-Bestimmung, sowie nach den Kreislaufparametern. Um die weitgehend unverdünnte Eigenblutreserve mit einer möglichst großen Anzahl an Erythrozyten und Gerinnungsfaktoren für das OP-Ende aufzubewahren, wurden die Eigenbluteinheiten in umgekehrter Reihenfolge zu ihrer Entnahme reinfundiert; d. h. die zuerst entnommene zuletzt.

Während der gesamten Operationszeit wurde die Blasenspülflüssigkeit in 15 l-Gefäßen gesammelt und daraus eine möglichst homogene Probe entnommen. Diese wurde unter ständigem Rühren mittels eines Schlauches aus der Mitte des Gefäßes aspiriert. Auf diese Weise war gewährleistet, daß die Hämoglobinkonzentration der Probe der gesamten Spülflüssigkeit entsprach. Aus dem Hb-Gehalt dieser Probe und dem Gesamtvolumen der verlorenen Spülflüssigkeit konnte der Hb-Verlust und damit der Blutverlust ermittelt werden.

^o HD-Set: Biotest Seruminstitut GmbH, Frankfurt/M.

^{oo} Macrodex, Knoll AG, Ludwigshafen.

^{ooo} Humanalbumin 5%, Biotest Seruminstitut GmbH, Frankfurt/M.

Statistik

- 1) Für alle Daten erfolgte die Berechnung des Mittelwertes $\pm$ mittlerer Fehler des Mittelwertes (SEM).
- 2) Student-t Test zur Signifikanzprüfung beim Vergleich beider Gruppen.
- 3) Kolmogoroff-Smirnoff Test (Normalverteilung).
- 4) Zweifache Varianzanalyse für verbundene Stichproben zur statistischen Prüfung der Einzelwerte innerhalb einer Gruppe.

Die statistischen Berechnungen wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Fritz Kraus im Institut für Statistik und Biomathematik der Universität München im Klinikum Großhadern auf einer HP 30^o durchgeführt.

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Dr. Kraus für seine freundliche Unterstützung bedanken.

^o HP 30; Hewlett Packard, Frankfurt/M.

C. ERGEBNISSE

Die Patienten, die für eine transurethrale Prostataresektion in Frage kommen, stellen bezüglich Alter und gesundheitlicher Verfassung einen relativ homogenen Personenkreis dar. Dies zeigt sich deutlich an den wenig unterschiedlichen Ausgangswerten für die einzelnen Meßgrößen in beiden Kollektiven. Auch beim intra- und postoperativen Verlauf der dilutionsunabhängigen Parameter zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

I. Veränderungen von Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit und Plasma-Kalium-Konzentration.

Wie aus Tabelle 1 und Abbildung 2 zu ersehen ist, fallen die Hämoglobinkonzentration und der Hämatokrit sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der HD-Gruppe intraoperativ signifikant ab. In der Kontrollgruppe von 14,1 g% auf 10,9 g% bzw. von 43% auf 34%. Diesen Veränderungen entsprechen ziemlich genau diejenigen in der HD-Gruppe während der Hämodilution (A -B), die ca. 15 min. dauerte. Nach diesem starken Abfall von Hb und Hkt sinken in der folgenden, etwa 100 min. dauernden Operationsphase in dieser Gruppe die Hb-Konzentration lediglich noch um 0,4 g% und der Hkt um 2%.

In der postoperativen Beobachtungszeit bleiben beide Parameter am ersten Tag nach OP in beiden Gruppen gegenüber dem Kontrollwert signifikant erniedrigt, am 7. Tage nach OP haben diese wieder 85% des Ausgangswertes erreicht.

Die Plasma-Kalium-Konzentration erfährt intraoperativ in beiden Gruppen eine geringe Abnahme um 0,3 mval/l, beträgt einen Tag nach OP in beiden Gruppen 4,1 mval/l und steigt bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes auf 4,6 mval/l in der Kontrollgruppe bzw. 4,7 mval/l in der HD-Gruppe an, auf Werte, die um jeweils 0,2 mval/l gegenüber dem Ausgangswert erhöht sind.

Tab. 1: Veränderungen von arteriellem Hämatokrit (Hkt), Hämoglobinkonzentration (Hb), Plasmakalium- (K), Plasmaproteinkonzentration (Prot) und deren prozentualen Albuminanteil (Alb.), sowie des kolloidosmotischen Druckes (KOD).
(Mittelwerte $\pm$ SEM, Kontrolle: n = 20, Hämodilution: n = 18, A = vor OP, B = nach Hämodilution, C = nach OP, D = 1. Tag nach OP, E = 7. Tag nach OP).

I Kontrolle	A	B	C	D	E
Hb (mg%)	14,1 $\pm$ 0,3	-	10,9 $\pm$ 0,5 ¹⁾	11,2 $\pm$ 0,5 ¹⁾	12,0 $\pm$ 0,4
Hkt (%)	43 $\pm$ 1	-	34 $\pm$ 1 ¹⁾	34 $\pm$ 1 ¹⁾	36 $\pm$ 1
K (mval/l)	4,4 $\pm$ 0,1	-	4,1 $\pm$ 0,1	4,1 $\pm$ 0,1	4,6 $\pm$ 0,1
KOD (cm H ₂ O)	35,0 $\pm$ 1,2	-	30,0 $\pm$ 1,1	30,7 $\pm$ 1,1	36,7 $\pm$ 1,5
Prot. (g%)	6,2 $\pm$ 0,2	-	5,8 $\pm$ 0,3	5,6 $\pm$ 0,2	6,4 $\pm$ 0,3
Alb. (%)	50,5 $\pm$ 2,0	-	51,9 $\pm$ 2,7	55,0 $\pm$ 2,1	47,8 $\pm$ 2,1
II Hämodilution	A	B	C	D	E
Hb (mg%)	14,1 $\pm$ 0,4	11,2 $\pm$ 0,3 ¹⁾	10,8 $\pm$ 0,5 ²⁾	11,8 $\pm$ 0,3 ¹⁾	11,7 $\pm$ 0,4
Hkt (%)	43 $\pm$ 1	34 $\pm$ 1 ²⁾	32 $\pm$ 1 ²⁾	35 $\pm$ 1 ²⁾	36 $\pm$ 1
K (mval/l)	4,5 $\pm$ 0,2	4,1 $\pm$ 0,1	4,2 $\pm$ 0,1	4,1 $\pm$ 0,1	4,7 $\pm$ 0,1
KOD (cm H ₂ O)	38,5 $\pm$ 1,0 ³⁾	36,7 $\pm$ 1,3	31,3 $\pm$ 1,7	33,7 $\pm$ 1,4 ⁴⁾	35,5 $\pm$ 1,7
Prot. (g%)	6,9 $\pm$ 0,2 ⁵⁾	6,5 $\pm$ 0,3	5,6 $\pm$ 0,3 ¹⁾	5,8 $\pm$ 0,2 ¹⁾	6,8 $\pm$ 0,2
Alb. (%)	52,7 $\pm$ 2,6	55,1 $\pm$ 2,3	57,8 $\pm$ 2,3	54,8 $\pm$ 1,8	47,0 $\pm$ 2,5

Signifikanz gegenüber dem Ausgangswert:

1) p < 0,05

2) p < 0,01

Signifikanz gegenüber der Kontrollgruppe:

3) p < 0,025

4) p < 0,05

5) p < 0,01

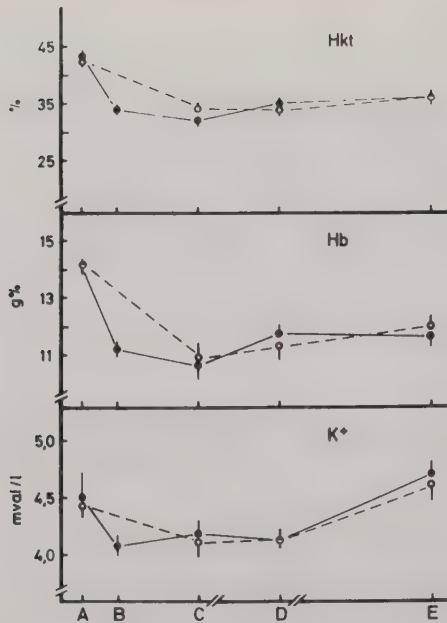


Abb. 2: Veränderungen von Hämatokrit (Hkt), Hämoglobinkonzentration (Hb) und Plasma-Kalium-Konzentration (K⁺).

(o---o = Kontrollgruppe; ●—● = HD-Gruppe; A = vor OP, B = nach HD, C = nach OP, D = 1. Tag nach OP, E = 7. Tag nach OP).

II. Kolloidosmotischer Druck und Konzentrationen der Gesamtproteine und des Albumins im Plasma (Tab. 1, Abb. 3).

Der kolloidosmotische Druck (KOD), dessen Ausgangswert in der HD-Gruppe mit 38,5 cm H₂O signifikant höher ist als in der Kontrollgruppe (35,0 cm H₂O), sinkt im Laufe der Operation relativ stark ab auf Werte von 30,0 cm H₂O in der Kontrollgruppe und 31,1 cm H₂O in der HD-Gruppe. Dies ist weniger auf die Hämodilution oder auf den Blutverlust zurückzuführen, als vielmehr auf die reichliche Gabe von Kolloidlösungen während der Operation. Im Mittel wurden in der Kontrollgruppe 945 ml infundiert und in der HD-Gruppe 1238 ml (Tab. 2). Postoperativ steigt der KOD in der Kontrollgruppe langsam an und erreicht am 7. Tage nach OP 36,6 cm H₂O. In der HD-Gruppe beträgt der KOD am 1. Tag nach OP 33,7 cm H₂O erreicht aber bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes mit 35,5 cm H₂O den Ausgangswert nicht.

Ein, den Veränderungen des KOD ähnliches Verhalten zeigt die Plasmaproteinkonzentration. Auch hier unterscheiden sich die Ausgangswerte signifikant (6,2 g% in der Kontrollgruppe, 6,9 g% in der HD-Gruppe). Während in der Kontrollgruppe die Konzentrationsabnahme auf 5,8 g% jedoch relativ geringfügig bleibt, ist sie in der HD-Gruppe signifikant. Hier sinkt die Proteinkonzentration bis zum OP-Ende auf 5,6 g% und ist am 1. Tag nach OP mit 5,8 g% immer noch deutlich erniedrigt; 7 Tage nach dem Eingriff hat sie mit 6,8 g% den Ausgangswert wieder erreicht. In der Kontrollgruppe bleibt die fallende Tendenz bis zum 1. Tag nach OP erhalten (5,6 g%), worauf dann eine rasche Normalisierung auf einen Wert von 6,4 g% am 7. Tag zu verzeichnen ist.

Die Veränderungen der Albuminfraktion zeichnen sich durch einen intraoperativen Konzentrationsanstieg und einen postoperativen -abfall aus. Dies erklärt sich durch die Infusion von Humanalbumin zur

Induktion der Hämodilution und zur Volumentherapie in der Kontrollgruppe. In der HD-Gruppe ist demzufolge während der verhältnismäßig kurzen Zeit der Austauschtransfusion ein relativ steiler Anstieg von 52,7% auf 55,1% zu sehen, der etwas abgeschwächt bis zum OP-Ende anhält. Hier beträgt der Albuminanteil der Plasmaproteine 57,8%. In der Kontrollgruppe bleibt dieser Anstieg von 50,5% auf 51,9% relativ geringfügig. In der postoperativen Phase sind für die quantitativen Veränderungen der Albuminfraktion praktisch keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu finden. Von 55,0% (Kontrolle) bzw. 54,8% (HD) sinkt der Albuminanteil während des postoperativen Beobachtungszeitraumes auf 47,8% (Kontrolle) und 47,0% (HD).

III. Volumenbilanz

Die Einzelwerte bezüglich Blutverlust, Fremdblutgabe und Infusionstherapie sind den Tabellen 2 und 3 sowie der Abbildung 4 zu entnehmen.

Bei den Blutverlusten gestaltete sich die Signifikanzberechnung durch die relativ breite Streuung der Einzelwerte (infolge einiger sehr hoher Blutverluste bei einigen Patienten mit chirurgischen Komplikationen) und die relativ kleine Fallzahl etwas schwierig. In der HD-Gruppe schieden 2 von 18 Patienten für die Ermittlung der Volumenbilanz aus, da sie zwar hämodiluiert, dann aber nicht operiert wurden.

Da die rechnerische Ermittlung des "Blut"-Verlustes aufgrund der intraoperativen Hämodilution (Flüssigkeitseinstrom vom Interstitium ins Gefäßbett; Kristalloidinfusion) einige Fehlerquellen in sich birgt, wurde der Blutverlust über die Menge an verlorenem Hämoglobin ermittelt, die in der Spülflüssigkeit relativ einfach bestimmt werden konnte.

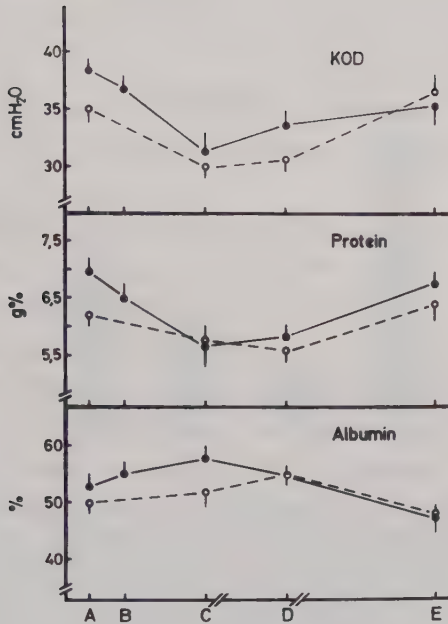


Abb. 3: Veränderungen von kolloidosmotischem Druck, Plasmaproteinkonzentration und deren Albuminanteil; (o---o = Kontrolle, ●—● = HD, A = vor OP, B = nach HD, C = nach OP, D = 1. Tag nach OP, E = 7. Tag nach OP).

In der HD-Gruppe betrug der intraoperative Hb-Verlust $95,9 \pm 22,6$ g und der gesamte Hb-Verlust $130,9 \pm 31$ g; diesen Werten stehen in der Kontrollgruppe signifikant höhere Werte ($p < 0,025$) von $167,8 \pm 21$ g bzw. $229,9 \pm 29$ g gegenüber (Tab. 2, Abb. 4). Die aufgrund der Hb-Verluste berechneten Blutverluste beliefen sich auf intraoperativ 920 ± 220 ml bzw. 1290 ± 300 ml für die gesamte Beobachtungszeit in der HD-Gruppe, sowie 1380 ± 175 ml intraoperativ und 2040 ± 270 ml

insgesamt in der Kontrollgruppe. Die Hb- und Blutverluste reduzierten sich am ersten und zweiten postoperativen Tag auf etwa jeweils die Hälfte des Wertes des Vortages.

Die Abbildung 4 läßt klar erkennen, daß in der HD-Gruppe keine stärkeren Nachblutungen als in der Kontrollgruppe zu verzeichnen waren.

Die Tatsache, daß sich trotz signifikant unterschiedlich hoher intraoperativer Blutverluste keine Unterschiede für das Verhalten des Hkt ergaben, erklärt sich dadurch, daß in der HD-Gruppe nur verdünntes Blut verloren wird. d. h. bei gleichem Blutverlust gehen dem Kreislauf bei HD im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger Erythrozyten verloren. Auffallendes Ergebnis dieser Studie ist damit, daß die hämodiluierten Patienten etwa 30% weniger Hämoglobin verloren als die Kontrollpatienten. Aus diesem Grunde war die Anzahl der erforderlichen Fremdbluttransfusionen bei beiden Gruppen ebenfalls unterschiedlich. Dieser Unterschied kam weniger in der pro Patient transfundierten Fremdblutmenge zum Ausdruck, als vielmehr im prozentualen Anteil derjenigen Patienten, die überhaupt Fremdblut benötigten. In der Kontrollgruppe war dies bei 11 von 20 Patienten (55%) der Fall, in der HD-Gruppe jedoch nur bei 5 von 16 (31%). Postoperativ war in der HD-Gruppe lediglich bei einem Patienten die Gabe einer Einheit Konservenblut notwendig, während in der Kontrollgruppe 9 von 20 Patienten Fremdbluteinheiten erhielten (Tab. 3). Dies unterstreicht deutlich, daß durch die HD tatsächlich eine Einsparung von homologem Blut erzielt werden kann und widerlegt das Argument, daß durch die HD das Risiko intra- und postoperativer Blutungen begünstigt würde.

Von den 16 HD-Patienten erhielten 6 ihr Eigenblut (EB) bis zum Ende der Operation vollständig zurück; bedingt durch lange OP-Dauer und hohen Blutverlust, der bei 5 Patienten darüber hinaus die Gabe

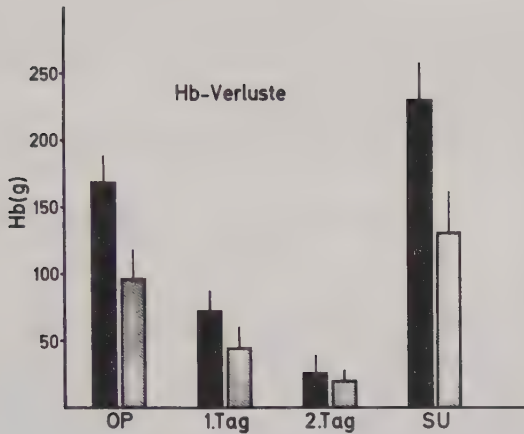


Abb. 4: Hämoglobinverlust während der Operation (OP), am ersten Tag (1. Tag), am zweiten postoperativen Tag (2. Tag), sowie während der gesamten Beobachtungsperiode (SU).

(■ = Kontrollgruppe, ▨ = HD-Gruppe).

von Fremdblut notwendig machte. Bei den anderen 10 Patienten mußte die Reinfusion der ersten 500 ml Eigenblut erst kurz vor OP-Ende vorgenommen werden und war in der Regel bis zur Abnahme D beendet. Bei drei von diesen 10 Patienten war danach die Gabe der weiteren 500 ml Eigenblut notwendig. Die verbliebenen Einheiten Eigenblut gelangten mit den Patienten auf die Station, um dort bei eventuellen Nachblutungen zur Anwendung zu kommen, was jedoch nur bei einem Patienten der Fall war. Ein anderer dieser 7 Patienten wurde eine Woche nach der TUR nephrektomiert, wobei er anstelle von Fremdblutsein eigenes, stationär gelagertes Blut erhielt.

Tab. 2: Hämatokrit (Hkt), verlorene Hämoglobinmengen in Gramm (v. Hb. . .) und infundierte Kolloidmengen (wobei in der Hämodilutionsgruppe das Austauschvolumen von 1000 ml im Rahmen der Hämodilution in die Rechnung mit einging).

(Mittelwerte $\pm$ SEM, Kontrolle: n = 20, Hämodilution: n = 16).

	Kontrolle	Hämodilution
Hkt prä OP (%)	42 $\pm$ 1	43 $\pm$ 1
Hkt post OP (%)	34 $\pm$ 1	32 $\pm$ 1
v. Hb intra OP (g)	167,8 $\pm$ 21,0	95,8 $\pm$ 22,6 ¹⁾
v. Hb 1. Tag (g)	71,5 $\pm$ 16,7	43,9 $\pm$ 16,6
v. Hb 2. Tag (g)	25,8 $\pm$ 9,5	19,1 $\pm$ 8,0
v. Hb gesamt (g)	229,9 $\pm$ 29,3	130,9 $\pm$ 31,1 ¹⁾
Kolloide (ml)	762 $\pm$ 102	1138 $\pm$ 59

1) Signifikanz gegenüber der Kontrollgruppe p < 0,05

Tab. 3: Insgesamt benötigte Fremdblutvolumina (FB) und zahlenmäßiger Anteil derjenigen Patienten (n) pro Gruppe (G), die Fremdblut erhielten.

	Kontrolle	Hämodilution
FB intra OP (l)	9,0	4,5
n/G	11/20	5/16
FB post OP	7,5	0,5
n/G	9/20	1/16

Der Verbrauch an kolloidalen Volumenersatzmitteln liegt in der Kontrollgruppe mit 762 ± 102 ml relativ hoch. Ihm steht in der HD-Gruppe ein Verbrauch von 1138 ± 59 ml gegenüber, in dem allerdings das Austauschvolumen zur HD von 1000 ml bereits enthalten ist. Es ergibt sich somit ein Mehrverbrauch an kolloidalen Volumenersatzmitteln von 376 ml beim hämodiluierten Patienten

Die Infusionstherapie mit kristalloiden Lösungen zeigte keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

IV. Intraoperative Veränderungen der Blutgerinnungsparameter.

Die direkte intraoperative Einflußnahme der Hämodilution auf die Blutgerinnung wurde anhand der Parameter Quick-Wert, Thrombinzeit, Thrombozytenkonzentration, Fibrinogenkonzentration und partieller Thromboplastinzeit, die in Tabelle 4 und Abbildung 5 wiedergegeben sind, geprüft. Es ergaben sich im Allgemeinen weder drastische Veränderungen während des Operationsablaufes, noch eindeutige Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Der Quick-Wert sinkt in der Kontrollgruppe von 86,5% bis zum OP-Ende auf 62,1%; in der HD-Gruppe von 82,9% auf 63,6%, womit eine Störung des extrinsic Systems ausgeschlossen ist. Ebenso verhält es sich mit der Thrombinzeit. Sie vermindert sich in der Kontrollgruppe von 13,2 sec auf 12,9 sec und steigt in der HD-Gruppe nach einem anfänglichen leichten Abfall nach der Hämodilution von 12,5 sec vor OP auf 13,8 sec nach OP an.

Die Anzahl der Thrombozyten pro Mikroliter Blut fällt in der Kontrollgruppe kontinuierlich von 178 000 auf 151 000 ab, während in der HD-Gruppe ein mit der Hämodilution einhergehender rascher Abfall von 174 000 auf 150 000 zu verzeichnen ist, dem in der anschließenden OP-Phase ein nur geringfügiger Abfall auf 142 000 folgt. Allerdings muß bei der Betrachtung dieser korpuskulären Blutbestandteile

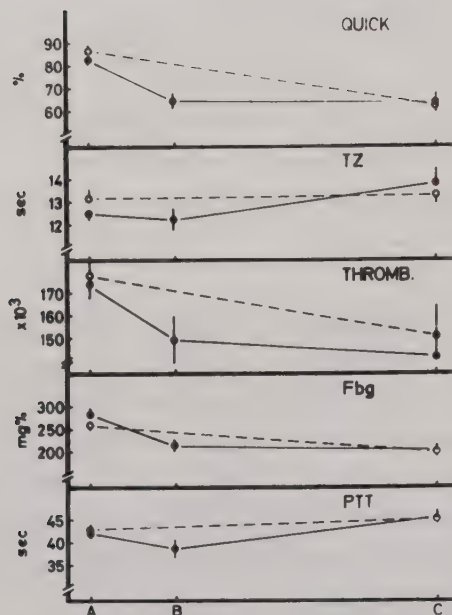


Abb. 5: Intraoperative Veränderungen der Gerinnungsparameter: Quick-Wert, Thrombinzeit (TZ), Thrombozytenkonzentration (Thromb.), Fibrinogenkonzentration (Fbg) und der partiellen Thromboplastinzeit (PTT).
(o---o = Kontrollgruppe, ●—● = HD-Gruppe, A = vor OP, B = nach HD, C = nach OP).

berücksichtigt werden, daß zum dritten Meßzeitpunkt bereits die Hälfte des Eigenblutes reinfundiert war.

Der einzige Gerinnungsparameter, der sich in der HD-Gruppe signifikant verändert, ist die Fibrinogenkonzentration. Hier fällt das Fibrinogen von 285 mg% während der Hämodilution auf 216 mg% und

Tab. 4: Intraoperative Veränderungen von Quickwert, Thrombinzeit (TZ), Thrombozytenzahl pro Milliliter, Fibrinogenkonzentration (Fbg) und partieller Thromboplastinzeit (PTT). (Mittelwerte $\pm$ SEM, Kontrolle: n = 20, Hämodilution: n = 18, A = vor OP, B = nach Hämodilution, C = nach OP).

I Kontrolle		A	B	C
Quick	(%)	86,55 $\pm$ 2,7	-	62,15 $\pm$ 2,8
TZ	(sec)	13,2 $\pm$ 0,4	-	12,9 $\pm$ 0,4
Thromb.	($\times 10^3$)	177,72 $\pm$ 6,8	-	151,36 $\pm$ 13,8
Fbg	(mg%)	260,10 $\pm$ 10,0	-	201,3 $\pm$ 12,2
PTT	(sec)	43,0 $\pm$ 1,6	-	45,3 $\pm$ 0,6
II Hämodilution		A	B	C
Quick	(%)	82,94 $\pm$ 2,6	82,94 $\pm$ 2,6	63,67 $\pm$ 4,1
TZ	(sec)	12,5 $\pm$ 0,3	12,2 $\pm$ 0,5	13,8 $\pm$ 0,7
Thromb.	($\times 10^3$)	117,17 $\pm$ 6,5	149,80 $\pm$ 10,4 ^{o)}	141,84 $\pm$ 11,9 ^{o)}
Fbg	(mg%)	285,0 $\pm$ 12,0	216,9 $\pm$ 11,5	205,3 $\pm$ 13,2
PTT	(sec)	42,5 $\pm$ 1,1	38,9 $\pm$ 2,1	45,6 $\pm$ 2,2

Signifikanz gegenüber dem Ausgangswert:

o) $p < 0,05$

bleibt im weiteren OP-Verlauf mit 205 mg% auf einem signifikant erniedrigten Niveau. In der Kontrollgruppe ist dieser Abfall von 260 mg% auf 201 mg% zwar ebenfalls sehr ausgeprägt, jedoch statistisch nicht signifikant.

Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) erfährt kaum Veränderungen und weist nur geringfügige Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf. In der Kontrollgruppe steigt sie von 43,0 sec auf 45,3 sec, in der HD-Gruppe fällt sie während der HD von 42,5 sec auf 38,9 sec und steigt dann bis zum OP-Ende auf 45,6 sec.

Die nur geringen Veränderungen der Gerinnungswerte in der HD-Gruppe lassen auf ein voll erhaltenes Gerinnungspotential schließen, das durch die Hämodilution und die in ihrem Rahmen erfolgte Verwendung von Dextran 60 nicht merklich beeinflusst wird. Dies wird auch durch den Vergleich der Blutverluste beider Gruppen unterstützt. Dabei ist auch zu berücksichtigen, daß auch die Kontrollpatienten Plasmaersatzmittel, im wesentlichen Dextran 60, erhielten. Bezieht man die 500 ml Dextran, die in der HD-Gruppe während der Austauschtransfusion gegeben wurden mit in die Bilanz ein, so erhielten die Patienten beider Gruppen nahezu gleiche Mengen Dextran (Tab. 2). Aus diesem Grunde ist eine, auf der Wirkung von Dextran per se beruhende unterschiedliche Veränderung der Gerinnung zwischen beiden Gruppen kaum zu erwarten.

V. Wundheilung und Krankenhausaufenthalt.

Die Verweildauer im Krankenhaus betrug in der Kontrollgruppe $9,6 \pm 0,7$ Tage, in der HD-Gruppe $8,5 \pm 0,9$ Tage. Der Unterschied war nicht signifikant. In die Berechnung der Aufenthaltsdauer gingen aus beiden Gruppen jeweils 13 Patienten ein. In der Kontrollgruppe verzögerte sich der Klinikaufenthalt bei 5 Patienten durch eine erforderliche Nachresektion, bei zwei Patienten war die Dauer des

Klinikaufenthaltes aus den Krankenblättern nicht zu ersehen. Aus diesem Grund wurden diese 7 Patienten bei der Berechnung nicht berücksichtigt. In der HD-Gruppe fanden sich zwei Nachresektionen und eine Thrombophlebitis mit entsprechend langen Liegezeiten.

Der subjektive Eindruck vom postoperativen Befinden - Mobilität, Schmerzempfinden, psychischer Antrieb, Krankheitsgefühl - der Patienten und die Bilanz der postoperativen Blutverluste ließen keinen Schluß auf einen Unterschied bezüglich Wundheilung und allgemeiner Erholung zwischen beiden Gruppen zu.

Klinische Symptome einer Thrombose der tiefen Beinvenen (TVT) oder einer Lungenembolie traten bei keinem Patienten auf. Diesbezüglich objektive Diagnosemethoden wurden mit Rücksicht auf die Patienten und auf den Klinikbetrieb nach Abwägen des ohnehin geringen TVT-Risikos bei einer TUR nicht durchgeführt.

D. DISKUSSION

I. Die Beeinflussung der Blutgerinnung durch die Hämodilution - physiologische und klinische Gesichtspunkte.

a) Vorbemerkungen

Thromboembolische Komplikationen (TEK) nach chirurgischen Eingriffen scheinen der Litteratur zufolge in den letzten Jahren zugenommen zu haben, doch läßt sich dieser vermeintliche Zuwachs auf eine verbesserte Diagnostik - etwa der Radiofibrinogenmethode zurückführen. Eine echte Zunahme von TEK wird allerdings dadurch bedingt, daß immer häufiger auch ältere Menschen operiert werden und daß operative Eingriffe immer umfangreicher und zeitlich länger werden. Da jedoch die routinemäßige Diagnostik von Thrombosen der tiefen Beinvenen durch Phlebographie oder ¹²⁵J-Fibrinogen-Tests finanziell und personell zu aufwendig sind und Vollheparinisierung, Antikoagulation und Thrombolyse nicht nur mit Gefahren für den Patienten, sondern auch mit umfangreichen Laborkontrollen belastet sind, bleibt als einziges Mittel, TEK zu verhindern, eine generelle Thromboseprophylaxe.

In dieser Hinsicht kommt bei der präoperativen normovolämischen Hämodilution dem Dextran neben seiner Verbesserung der peripheren Durchblutung besonders seiner spezifischen Wirkung auf die Gerinnungsfaktoren eine Bedeutung zu. Zwar wurde in der vorliegenden Studie keine objektive Thrombosedagnostik durchgeführt, die beobachteten Veränderungen des Gerinnungssystems entsprechen jedoch den Resultaten anderer Arbeiten bezüglich der Wirkung von Dextran 60 auf die Blutgerinnung.

b) Eigene Ergebnisse

Es stellt sich die Frage, ob die Auswirkungen einer Hämodilution auf die zellulären und plasmatischen Gerinnungsfaktoren allein dilutionsbedingt sind oder aber durch die kolloidspezifischen Eigenschaften des Diluens' verursacht werden (40). Aus diesem Grund ist eine vergleichende Betrachtung der verschiedenen, heute verwendeten Plasmaersatzmittel, in physiologischer und klinischer Hinsicht erforderlich. Darüber hinaus muß diskutiert werden, welche Unterschiede sich bei der Hämodilution im Vergleich zur Transfusion von Konservenblut ergeben, wobei dessen lagerungsbedingt verändertem Gerinnungspotential eine besondere Bedeutung zukommt.

Der deutliche Abfall der Thrombozytenzahl und der Fibrinogenkonzentration während der Hämodilution, der zwar für die Fibrinogenkonzentration signifikant ist ($p < 0,05$), für beide Parameter jedoch mit dem Abfall des Hämatokrit korreliert, legt den Schluß auf einen Verdünnungseffekt nahe. Dies wird durch die Tatsache unterstützt, daß sich an diesen beiden Parametern bis zum Operationsende nichts mehr ändert (15, 58, 78). Die geringe Veränderung der Fibrinogenkonzentration spricht darüber hinaus gegen die Entwicklung einer relevanten "Disseminierten intravasalen Gerinnung" (DIG), bei deren Auftreten ein Thrombozytenverbrauch und Abfall des Fibrinogenspiegels zu erwarten wäre. Vielmehr dürfte die hämodilutionsbedingte Verbesserung der Mikrozirkulation der Entwicklung einer DIG entgegenwirken, indem sie das Auftreten von Stasen in den Venolen verhindert (12, 15).

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß der Kurvenverlauf in Abbildung 5, der die Veränderung der Thrombozytenzahl wiedergibt, durch die Retransfusion des autologen Blutes beeinflusst ist. Aus diesem Grunde ist anzunehmen, daß zwischen den Meßzeitpunkten B und C die Thrombozytenkonzentration infolge des Blutverlustes leicht abgesunken war, dann jedoch nach Gabe der ersten 500ml relativ throm-

bozytenreichen autologen Blutes den Wert erreichte, der durch den Meßzeitpunkt C repräsentiert wird (46, 63).

Verständlicherweise bezieht sich ein Dilutionseffekt vornehmlich auf die "Erfolgsorgane" der Blutgerinnung, d. h. auf die Thrombozyten und das Fibrinogen, während die Aktivität der anderen plasmatischen Gerinnungsfaktoren dadurch weniger beeinflusst wird. Die angestrebte Verdünnungswirkung stellt allerdings gewisse Anforderungen an das Diluens - deren Kriterien an anderer Stelle besprochen werden -, da eine wirkungsvolle Thromboseprophylaxe einerseits durch direkte Beeinflussung des Gerinnungssystems durch das Diluens erreicht werden kann, andererseits aber durch eine verbesserte Blutrheologie wesentlich unterstützt wird, d. h. die durch Hämatokrit- und Blutviskositätssenkung verbesserten Strömungsverhältnisse erschweren das Auftreten von Stasen im venösen System und damit die Bildung von Rouleaux der Erythrozyten. Damit wird einer Thrombusbildung im entscheidenden Augenblick, nämlich während der Operation entgegengewirkt (94, 114).

Neben diesem unspezifischen Verdünnungseffekt gewinnt die direkte Beeinflussung der Thrombozyten und des Fibrinogens durch Dextran eine immer größere Beachtung. So gilt heute als gesichert, daß Dextran sowohl die Plättchenadhäsivität und -aggregationsbereitschaft, als auch über die Plättchenfunktion die Fibrinstruktur und damit die mechanischen Eigenschaften von Thromben verändert (2).

Dieser Sachverhalt konnte eindrucksvoll von BRIEL et al (14) verdeutlicht werden. Diese Autoren fanden, daß Dextran im Gegensatz zu den Kumarinen eine starke Verminderung der Plättchenaggregationsbereitschaft, sowie eine deutlich ausgeprägte Verminderung der Thrombozytenausbreitung (als Ausdruck eines eingeschränkten Plättchenstoffwechsels) und der Plättchenadhäsivität bewirkt. Durch wiederholte Dextrangaben von täglich 500 ml über einen Zeitraum

bis zu 14 Tagen nach OP konnten sie diesen Effekt bis zur vollständigen Mobilisierung ihrer Patienten aufrechterhalten. Aber auch nach einer einmaligen Infusion von 500 ml Dextran während der Operation erzielten sie eine vergleichbare Wirkung über einige Tage. Sie konnten ferner zeigen, daß die, während der Operation üblicherweise gesteigerte Thrombozytenaggregationsbereitschaft durch Dextran gegenteilig beeinflußt wird. Somit kommt auch in dieser Hinsicht der thromboseprophylaktische Effekt des Dextrans bereits während der Operation zum Tragen.

Wie TANGEN et al (131) anhand rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen zeigen konnten, sind die Fibrinfäden, die unter Dextraneinfluß entstehen dicker und das Fibrinnetzwerk grobmaschiger als unter Kontrollbedingungen ohne Dextran. Hierdurch wird die mechanische Stabilität des Thrombus' herabgesetzt und die 'Thrombolyse erleichtert (2, 23, 32, 46, 54, 84,).

Diesem Sachverhalt entspricht auch der klinische Befund, daß 30% der Thromben, die unter Dextranprophylaxe entstanden waren und mittels Radiofibrinogentest diagnostiziert worden waren, nach drei Wochen nicht mehr nachweisbar waren (11, 30, 31, 34, 37, 48, 120). Dies wiederum erklärt die Ergebnisse, die BROWSE et al erhielten als sie die Wirkung von Dextran hinsichtlich des Auftretens von Lungenembolien untersuchten und dabei zwar eine mit anderen Thromboseprophylaxen vergleichbare Senkung der Häufigkeit von tiefen Beinvenenthrombosen fanden, jedoch einen viel ausgeprägteren Rückgang von Lungenembolien beobachteten (17, 39, 54, 89, 135).

Am Danderyd - Hospital in Schweden konnte die Häufigkeit tödlicher Lungenembolien durch Wiedereinführung der Dextranprophylaxe - nachdem man diese zuerst aus Furcht vor anaphylaktoiden Reaktionen verlassen hatte - um zwei Drittel reduziert werden (105).

Die Löslichkeit eines unter Dextran in vitro entstandenen Thrombus ist von der Dextrankonzentration abhängig. Da dies in vitro nicht gilt, muß eine biochemische Interaktion zwischen Dextran und den Thrombozyten angenommen werden (38). Eine mögliche Erklärung für die oben beschriebenen Veränderungen der Thrombozytenfunktion unter Dextraneinfluß bieten die Arbeiten von Åberg et al über den Effekt von Dextran auf den Faktor VIII der Blutgerinnung (1, 2, 3, 4, 38, 90, 117). Der Faktor VIII vereinigt in sich drei auf verschiedene Arten meßbare Funktionen: Diese sind Gerinnungsfaktor, Antigen und von Willebrand-Faktor. Åberg et al konnten erstmals zeigen, daß Dextran die Aktivität des Faktor VIII in seiner Eigenschaft als Antigen und als von Willebrand-Faktor reduziert. Dieser Effekt erreicht etwa 4 Stunden nach Dextraninfusion sein Maximum und ist nach ca. 24 Stunden abgeklungen. Die Verminderung der Faktor-VIII-Aktivität, bzw. die reversible Veränderung des Faktor-VIII-Moleküls kann nur in vivo beobachtet werden. Dextran imitiert somit ein "von Willebrand-Jürgens Syndrom", was klinisch auch von BRODMAN (16.) beobachtet wurde. Er diagnostizierte ein von Willebrand-Jürgens Syndrom nachdem er 15000 ml Dextran/die infundiert hatte.

BERGENTZ (12) beobachtete in vitro bei Thromben im Testblut von Patienten mit von Willebrand-Jürgens Syndrom und bei Thromben im Testblut von Patienten, die Dextran erhalten hatten, gleiche Löslichkeiten. ROSBERG et al (108) fanden bei HD mit Dextran eine erniedrigte Aktivität des Faktor VIII am Nachmittag des Operationstages, die am ersten postoperativen Tag wieder den Ausgangswert erreicht hatte, wohingegen in ihrer Kontrollgruppe die Faktor-VIII-Aktivität kontinuierlich anstieg (4, 86, 132).

Hinweise auf obengenannten Sachverhalt fanden Åberg et al bereits 1974 (1) bei ihren in vitro- und in vivo-Versuchen über die Lysierbarkeit von Thromben, die in Gegenwart von Dextran entstanden waren. Diese Autoren konnten anhand nuklearexperimenteller Meßmethoden

und der Konzentrationsbestimmung von Fibrinogenspaltprodukten zeigen, daß Dextran die Thrombo- und Fibrinolyse steigert und daß dieser Effekt ca. 4 Stunden nach Dextraninfusion sein Maximum erreicht. In vitro mußte allerdings die Dextrankonzentration im Testblut weit über die in vivo zulässige Höchstkonzentration von 11 mg/ml Plasma gesteigert werden, um eine adäquate Fibrinolyse zu erhalten; in vivo dagegen liegt das Wirkungsmaximum von Dextran bei 6,4 mg/ml Plasma. Dieser Unterschied in der Wirksamkeit von Dextran ex vivo und in vivo unterstützt die obengenannte Feststellung, daß die Dextranwirkung in einer Interaktion mit Blutbestandteilen, besonders den Thrombozyten besteht.

Da wir in unserem Versuch die - wie später noch auszuführen sein wird - für die Praxis zu empfehlende Kombination von gleichen Teilen Dextran und Plasmaproteinlösung (PPL) verwendeten, bleibt die Frage zu klären, ob zwischen diesen beiden Plasmaersatzmitteln eine Interaktion hinsichtlich der Beeinflussung der Thrombozytenfunktion existiert.

Nach HARKE (40) steigt die kollageninduzierte Aggregationsgeschwindigkeit von Thrombozyten während der Infusion von PPL geringfügig an; sie ist jedoch gegen Ende der Infusion wieder am Ausgangswert angelangt und sinkt dann im Verlauf von 30 Stunden auf einen Wert ab, der etwa 75% des Ausgangswertes entspricht. Die Thrombozytenfunktion nach adrenalininduzierter Aggregation erfährt keine drastische Veränderung. Somit übt PPL im Gegensatz zu Dextran keinen spezifischen, sondern lediglich einen Dilutionseffekt aus; eine direkte Beeinflussung des Gerinnungssystems selbst ist nach den heutigen Kenntnissen nicht anzunehmen.

Die nicht signifikanten Veränderungen der PTT und der Thrombinzeit dürften dilutionsbedingt sein, was auch in der graphischen Darstellung dieser beiden Parameter zum Ausdruck kommt. Der Grund

für die nur minimale Veränderung dieser beiden Werte dürfte darin zu suchen sein, daß sich beide Dilutionslösungen, bezüglich ihrer Einflußnahme auf das Gerinnungssystem gegenteilig beeinflussen und die Wirkung der einen die der anderen blockiert. So wird im Tierexperiment nach Dextraninfusion ein signifikanter Anstieg der PTT beschrieben, was einer Verminderung der Gerinnungsbereitschaft entspricht (87, 40), während andererseits eine Verkürzung der PTT nach PPL-Infusion beobachtet wurde. Auch aus unseren Gerinnungswerten (PTT, TZ) läßt sich keine gravierende Beeinflussung der Gerinnung erkennen, was auch durch den nur geringfügig veränderten Quickwert bestätigt wird.

Die Auswirkung von Dextran auf die Fibrinpolimerisation und damit auf die Thrombusstruktur und deren Lysierbarkeit legt die Frage nahe, inwieweit das fibrinolytische System selbst beeinflußt wird. Einige Autoren beobachten tatsächlich eine Aktivierung der Fibrinolyse, die sich in einem Anstieg der Plasminkonzentration, einem Abfall der Plasminogenkonzentration, sowie einer erhöhten Ausscheidung von Urokinase, bei gleichzeitiger Verminderung der Antiplasminkonzentration und der Aktivität von Plasminproaktivator äußert (30, 87, 112, 117). In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß auch in Abwesenheit von Dextran eine traumabedingte Aktivierung der Fibrinolyse für 1 - 2 Tage stattfindet, die dann von einer Hemmung der Fibrinolyse abgelöst wird (12).

Es ist jedoch vielfach belegt - siehe oben -, daß Thromben, die unter Dextraneinfluß entstanden sind, eine weitaus größere Tendenz zur spontanen Lyse aufweisen, als Thromben un behandelter Patienten (11). Ob das an der alleinigen Beeinflussung des Gerinnungssystems oder des fibrinolytischen Systems liegt oder aber an der gleichzeitigen Beeinflussung beider, muß durch weitere Arbeiten geklärt werden.

Es ist entscheidend, festzuhalten, daß die hämodilutionsbedingte Beeinflussung der Blutgerinnung nicht zu einer erhöhten Blutungsneigung führt; etwa im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie, wie man am Verhalten des Fibrinogenspiegels ablesen kann (s. o.). Zwar wird von einigen Chirurgen gelegentlich die subjektive Beobachtung einer verstärkten Blutung aus kleineren Gefäßen berichtet, jedoch ist dies weniger auf eine entsprechende Störung der Gerinnung zurückzuführen, als vielmehr auf eine vermehrte Durchblutung im Bereich der Mikrozirkulation. Die Meinung, daß Dextran die Blutungsneigung erhöhe, dürfte noch auf Zeiten zurückgehen, als noch hochmolekulare Dextrane (MW 100 000) zur Anwendung kamen, die allerdings Störungen der Mikrozirkulation und intravasale Gerinnung mit Verbrauch von Gerinnungsfaktoren verursachten (12, 87, 117). Es gilt heute als erwiesen, daß Dextran bis zu einer Dosis von 1,5 - 2,0 g/kg/Tag keine meßbaren negativen Veränderungen der Hämostase bewirkt. Weitere Argumente gegen eine Störung der Blutgerinnung durch Dextran ergeben sich aus den eigenen Befunden. Außer dem dilutionsbedingten Abfall der Fibrinogenkonzentration zeigte sich in der Hämodilutionsgruppe keine signifikante Veränderung irgendeines Gerinnungsparameters. Die Mittelwerte der genannten Parameter blieben im physiologischen Bereich und zeigten in keinem Fall signifikante Unterschiede zu den entsprechenden Werten in der Kontrollgruppe. Schließlich spricht gegen eine erhöhte Blutungsneigung die Tatsache, daß sich in der Hämodilutionsgruppe eine Tendenz zu einem geringeren intraoperativen Blutverlust gegenüber der Kontrollgruppe abzeichnete (13).

II. Hämodilution mit Dextran als Thromboseprophylaxe im Vergleich zu Heparin und Kumarinen.

In der allgemeinen Chirurgie rechnet man je nach Schwere des Eingriffs bei etwa 30% der Patienten mit dem Auftreten einer Thrombose der tiefen Beinvenen. Die Thrombosehäufigkeit schwankt dabei zwischen ca. 5% bei leichten Eingriffen, etwa der transurethralen Prostataresektion, und etwa 55% beim totalen Hüftgelenkersatz (9, 49). Manche Autoren gehen sogar noch höher mit ihren Angaben (8). Da jedoch nur die Hälfte der Patienten mit einer Thrombose der tiefen Beinvenen auch entsprechende klinische Symptome zeigt, und die Rate der klinischen Fehldiagnosen bei ca. 60% liegt, wird eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) vielfach erst nach Ablauf einer Lungenembolie diagnostiziert (32, 50).

Hauptursache für die Entstehung einer Thrombose ist die mehr oder weniger ausgeprägte Gewebszerstörung durch Trauma oder operatives Vorgehen und die dadurch freigesetzte Menge an Gewebsthrombo-kinase. Weitere Kausalfaktoren sind die Prämedikation, die Anästhesie, die Ruhigstellung des Patienten und die Störung der Hämodynamik infolge Überdruckbeatmung und Blutverlust (32). Die Einzelfaktoren dieses Geschehens wurden erstmals von VIRCHOW (136) in Form der " Virchow'schen Trias " zusammengestellt:

- Gefäßveränderungen (z. B. Endothelläsionen);
- Veränderungen der Strömungseigenschaften des Blutes (Stase, Rouleauxbildung);
- Veränderungen der Blutgerinnung.

Die Virchow'sche Trias läßt gewisse Voraussagen hinsichtlich des Ortes und des Zeitpunktes der Entstehung einer Thrombose zu: Die meisten Thrombosen entstehen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Anästhesiebeginn und davon ein beträchtlicher Teil bereits auf dem

Operationstisch (33, 34). Ort der Entstehung sind die tiefen Venen der Wadenmuskulatur. Hier wird nicht nur durch Muskelinaktivität mit konsekutiver Beeinträchtigung des Blutflusses - Reduktion bis auf die Hälfte des Perfusionsvolumens vor OP durch die Anästhesie - (11) sondern auch durch Endothelläsionen der Beinvenen infolge des Auflagedrucks der Waden auf dem Operationstisch das Postulat Virchows erfüllt.

Bezüglich der Thrombosehäufigkeit bei unseren beiden Patienten-
gruppen haben wir aus folgenden Gründen auf eigene Untersuchungen
verzichtet und weisen auf die entsprechende Literatur hin:

- 1) Der technische Aufwand eines objektiven Thrombosenachweises
mittels ¹²⁵J-Fibrinogen-Test oder Phlebographie war im Rahmen der
Studie nicht gerechtfertigt, da die Thrombosehäufigkeit bei der trans-
urethralen Prostataresektion nur 5 - 10% beträgt - gegenüber ca.
50% bei der transvesikalen Prostataresektion. Außerdem ist bis heute
noch keine Prophylaxe beschrieben worden, die die Thrombosehäu-
figkeit bei Prostataresektionen zu senken vermocht hätte (35, 49).
Aus diesem Grund und wegen unserer relativ kleinen Patientenzahl
wäre eine verwertbare Aussage kaum möglich gewesen (88, 111).
- 2) Es galt anhand gerinnungsphysiologischer Untersuchungen den
Nachweis zu erbringen, daß durch die Hämodilution und durch die,
in ihrem Rahmen erfolgte Anwendung von Dextran 60 in adäquater
Dosierung keine Gerinnungsstörung im Sinne einer Hyperkoagulabili-
tät mit entsprechend erhöhter Blutungsneigung hervorgerufen wird.
Die Angst vor dieser erhöhten Blutungsgefahr läßt nämlich noch man-
chen Chirurgen vor einer Thromboseprophylaxe mit Dextran zurück-
schrecken und zu Kumارين und Heparin greifen (67, 68).

Trotz vergleichbar guter antithrombotischer Effekte der Kumarine
im Vergleich zum Dextran, gibt es einige Gründe, die ihre Anwendung
bedenklich erscheinen lassen (14, 15, 32, 34, 35):

Für Kumarine bestehen zahlreiche Kontraindikationen wie Hämorrhagien und hämorrhagische Diathesen, unbehandelte arterielle Hypertonie, subakute Endokarditis, Ulcera des Gastrointestinal- und/oder Urogenitaltraktes, neurochirurgische Eingriffe, Gravidität, schwere Leberinsuffizienz. Kumarine interferieren mit anderen Medikamenten. Eine erhöhte Blutungsgefahr besteht bei gleichzeitiger Gabe von Breitspektrumantibiotika und Sulfonamiden, die mit der Darmflora auch den Vitamin-K-Haushalt negativ beeinflussen; gleichzeitige Applikation von Salizylaten und Butazolidinderivaten, welche die Plättchenfunktion und die Integrität der Magenschleimhaut beeinträchtigen. Andere Pharmaka, wie Barbiturate, Glukokortikoide, Digitalis und Diuretika hemmen dagegen die Wirkung der Kumarine (28). Durch die Anwendung von Antikoagulantien sind häufige Laborkontrollen mit einem erheblichen Arbeitsaufwand erforderlich; ungenügende Kontrolle stellt einen weiteren Gefahrenpunkt für die Entgleisung der Kumintherapie dar. Immerhin treten Blutungskomplikationen während einer Kumintherapie in 3 - 15% der Fälle auf (13, 32, 68, 122). Aus diesem Grund findet diese Therapie heute ihren Platz eher in der Inneren Medizin als in der Chirurgie (34).

Die Heparinprophylaxe - heute meist als sog. low-dose Heparinprophylaxe durchgeführt - der von vielen Autoren eine gute antithrombotische Wirkung zugeschrieben wird, kommt im Augenblick von allen Formen der Thromboseprophylaxe am häufigsten zur Anwendung. Allerdings birgt auch sie ein gewisses Blutungsrisiko, das der Literatur zufolge nicht selten zum Abbruch dieser Art der Prophylaxe zwingt. Hinzu kommt die Belastung von Patient und Pflegepersonal durch die dreimalige subkutane Injektion pro Tag (34, 36, 109).

Über die Effizienz der verschiedenen Methoden der Thromboseprophylaxe sind in den vergangenen Jahren zahlreiche prospektive randomisierte klinische Vergleichsstudien erstellt worden. Dies hat zu einer wesentlich veränderten Wertung der Thrombosehäufigkeit geführt. Radiofibrinogentest und Phlebographie haben zu einer wirklich objektiven Thrombosedagnostik geführt und statistisch aussagekräftige Studien erst ermöglicht. Folgedessen ist die Diskussion über die postoperative Thromboembolie erst jetzt wieder heftig entbrannt. Die wichtigsten Arbeiten sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Aus diesen Arbeiten geht hervor, daß Dextran 60 ein ebenso potentes Mittel zur Senkung der postoperativen Thromboembolierate darstellt wie Heparin und die Kumarine, diesen beiden gegenüber jedoch mit deutlichen Vorteilen, was Nebenwirkungen, Risiken und Einfachheit der Anwendung betrifft, ausgezeichnet ist.

Tab. 5: Übersicht über die wichtigsten prospektiven randomisierten Studien zur Häufigkeit der postoperativen Thromboembolie mit und ohne Dextranprophylaxe. Allen Studien lag eine objektive TVT-Diagnose mittels Radiofibringentest oder Phlebographie zugrunde. (n = Anzahl der untersuchten Patienten, TVT (%) = prozentuale Häufigkeit der festgestellten Thrombosen der tiefen Beinvenen).

		Kontr.	Dextr.	Sign.	Literatur
Ahlberg	1973 Orthop. Traumat.	n 45	39		
	TVT (%)	35,5	12,8	-	(5)
Ahlberg	1969 Orthop. Traumat.	n 95	70		
	TVT (%)	42,1	18,5	-	(6)
Becker	1973 Allg. Chir.	n 35	42		
	FVT (%)	31,4	30,9 ¹⁾	ø	(11)
Carter	1973 Allg. Chir.	n 101	106		
	TVT (%)	9,9	0,9	-	(19)
Daniel	1972 Orthop. Traumat.	n 31	35		
	TVT (%)	61,3	60 ²⁾	ø	(24)
Everts	1971 Orthop. Traumat.	n 36	31		
	TVT (%)	55,6	6,4	-	(27)

				Kontr.	Dextr.	Sign.	Literatur
Gruber	1974	Allg. Chir. Urol.	n	95	83		
			TVT (%)	35,8	20,5	-	(33)
Hedlund	1974	Urologie	n	40	37		
			TVT (%)	45	27	-	(44)
Johnson	1968	Orthop. Traumat.	n	25	27		
			TVT (%)	52,0	4,0	-	(52)
Kline	1974	Allg. Chir.	n	415	415		
			TVT (%)	11,1	6,3 3)	?	(54)
Myhre	1969	Orthop. Traumat.	n	55	55		
			TVT (%)	40	20	-	(85)
Ruckley	1974	Allg. Chir.	n	81	85		
			TVT (%)	43	25	keine Angabe	(109)
Ruckley	1974	Gynäkologie	n	29	27		
			TVT (%)	14	22	keine Angabe	(109)
Stephenson	1973	Allg. Chir.	n	46	34		
			TVT (%)	35	29 4)	ø	(120)
Vasilescu	1974	Allg. Chir. Gyn.	n	93	91		
			TVT (%)	37	20	-	(132)

- 1) Die in der Dextransgruppe durch Radiofibrinogentest ermittelte Thrombosehäufigkeit hatte sich bei einer phlebographischen Kontrolle nach drei Wochen um $1/3$ verringert.
- 2) Aus der Arbeit geht nicht hervor, zu welchem Zeitpunkt nach dem Unfall die Patienten operiert wurden. Möglicherweise kam Dextran erst zu spät, d. h. erst während der Operation zur Anwendung.
- 3) In der Kontrollgruppe ereigneten sich fünf tödliche Lungenembolien, in der Dextransgruppe keine.
- 4) Die postoperative Anwendung von Dextran dürfte für die schlechten Ergebnisse verantwortlich sein.

III. Die Kriterien des Plasmaersatzmittels, das dem Anspruch der Hämodilution gerecht wird.

Die präoperative normovolämische Hämodilution kann nur durchgeführt werden, wenn ein geeignetes Plasmaersatzmittel zur Verfügung steht. Die Forderungen, die man an ein Plasmaersatzmittel stellen muß sind deshalb:

- 1) Gewährleistung eines ausreichenden, jedoch nicht ausschließlichen Volumeneffektes. Dieser ist eine Funktion der kolloidspezifischen physikochemischen Eigenschaften des Plasmaersatzmittels.
- 2) Eine adäquate intravasale Verweildauer, da ein Volumenersatz nur dann sinnvoll ist, wenn er über längere Zeit wirksam ist.
- 3) Eine möglichst geringe Quote unerwünschter Nebenwirkungen (wie allergische Reaktionen, Störungen der Hämostase, Kolloidspeicherung, Toxizität etc.).
- 4) Erwünscht sein können dagegen über den Volumeneffekt hinaus spezifische Effekte; z. B. Proteinsubstitution oder antithrombotische Wirkung.

Kristalloidlösungen werden genannten Forderungen in keiner Weise gerecht und sollten auf keinen Fall für die Hämodilution Verwendung finden. Durch das Fehlen jeglicher Volumenwirkung ist der für die Hämodilution wichtigste Kompensationsmechanismus, nämlich die Steigerung des HZV aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus unmöglich. Darüber hinaus kann die schnelle Extravasation der Kristalloide zur Überwässerung des Gewebes führen und dessen Versorgung mit Sauerstoff beeinträchtigen (79).

Die Mehrzahl der Autoren ist sich deshalb weitgehend einig, daß eine Volumensubstitution, von Notfällen abgesehen, nur mit einem plasmaähnlichen Kolloid erfolgen sollte. Die heute gebräuchlichen, deshalb aber nicht weniger kritisch diskutierten Plasmaersatzmittel

sind die natürlichen Kolloide Humanalbumin- und Plasmaproteinlösungen, sowie die künstlichen Kolloide auf Dextran-, Gelatine- und Stärkebasis. Im Folgenden sollen deshalb diese Kolloide bezüglich der oben geforderten Kriterien besprochen werden (77; 128).

a) Humanalbumin- und Plasmaproteinlösungen

Im Augenblick wird in den USA den natürlichen Kolloiden der Vorzug gegeben, da sie einen hinreichenden Volumeneffekt ausüben und nur wenige Nebenwirkungen zeigen. Da die gebräuchlichen Lösungen jedoch plasmaisoton sind, stehen sie in ihrer Volumenwirksamkeit den Stärke- und Dextranpräparaten gegenüber etwas zurück. Ihr großer Vorteil besteht in der außerordentlich langen Plasmahalbwertszeit von 4 - 15 Tagen (25, 105).

Ein weiterer Vorteil von Humanalbumin- und Plasmaproteinlösungen besteht in ihrer guten Verträglichkeit (Tab. 7). Mit einer Häufigkeit an Nebenreaktionen von nur 0,014%, deren überwiegender Anteil die Schweregrade I und II, d.h. die nicht lebensbedrohlichen Stadien betrifft, (Tab. 6), ist ihre Verträglichkeit im Vergleich zu allen anderen Kolloidlösungen die beste (106). Für den Schweregrad der Reaktion scheint die Proteinkonzentration von Bedeutung zu sein. Die Infusion von 20%iger Albuminlösung kann eine sogenannte Frühreaktion mit typisch anaphylaktoidem Reaktionsmuster auslösen, während die Infusion einer 5%igen Lösung eindeutig häufiger zu einer Spätreaktion führt, die erst nach Verabreichung größerer Mengen und u. U. bei allergisch disponierten Patienten erst nach Tagen eintritt. Ihre Symptome sind Temperaturanstieg, Schüttelfrost und Urtikaria. Pathogenetisch scheint hier Proteinaggregaten eine Bedeutung zuzukommen, die in den kommerziell erhältlichen Lösungen in einer Konzentration von 5 - 15% vorkommen. Darüber hinaus wird angenommen, daß die, allen Humanalbumin- und Plasmaproteinlösungen

zugewetzten Stabilisatoren die Immunogenität des monomeren Humanalbuminmoleküls verändern könnten (100, 101, 102, 104, 105).

Tab. 6: Schweregrade der anaphylaktoiden Reaktion. (Aus J. RING, K. MESSMER: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. The Lancet, Feb. 26, 466 (1977)).

Grad	Symptome
I	Hautreaktionen und/oder leichtes Fieber.
II	Meßbare, jedoch nicht lebensbedrohliche Kreislaufreaktionen (Tachykardie, Hypotension), Gastrointestinale Störungen (Übelkeit), Störungen der Atemfunktion .
III	Schock, lebensbedrohliche Spasmen der glatten Muskulatur (Bronchien).
IV	Herz- und/oder Atemstillstand.

Tab. 7: Häufigkeit anaphylaktoider Reaktionen nach Infusion kolloidaler Volumenersatzmittel. (Aus J. RING, K. MESSMER: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. The Lancet, Feb. 26, 466 (1977)).

Kolloid	Anzahl d. Infusionen	Häufigkeit in %
Plasmaproteinlsg.	25 582	0,019
Humanalbuminlsg.	60 048	0,011
Dextran 60/75	34 621	0,069
Dextran 40	51 261	0,007
Gelatinelösung	12 989	0,115
Stärkelösung	16 405	0,085

Der wesentliche Nachteil der natürlichen Kolloide besteht in ihrer limitierten Verfügbarkeit und ihren hohen Kosten, da sie aus menschlichem Plasma gewonnen werden. Eine beliebige Steigerung der Produktion von Plasmaproteinlösungen ist deshalb aus ethischen Gründen abzulehnen. Im Jahre 1975 hat die WHO eine Resolution verabschiedet welche sich entschieden gegen die kommerzielle Gewinnung von Plasmaproteinlösungen mittels wiederholter Plasmapherese wendet. Da jedoch Humanalbumin- und Plasmaproteinlösungen als einzige Volumenersatzmittel ein Absinken des Plasmaeiweißspiegels verhindern können, ist ihre Anwendung erforderlich, wenn spezielle Indikationen wie Hypoproteinämie mit Hypovolämie und/oder Sepsis bestehen. Für den initialen Volumenersatz bei Hypovolämie und für die routinemäßige Volumentherapie in der Chirurgie sollten sie keine Verwendung mehr finden. Dies ist die Domäne der künstlichen Kolloide, welche unbegrenzt verfügbar und wesentlich billiger sind (81, 105).

b) Gelatine

Gelatinepräparate, mit die am frühesten verwendeten Volumenersatzmittel entsprechen unseren heutigen Forderungen nur noch bedingt. Sie sind zwar hämodynamisch wirksam, da jedoch 2 - 4 Stunden nach Infusion nur noch ca. 30% des infundierten Volumens im Kreislauf verblieben ist, gleichen sie in ihrer Wirkungsweise eher den Elektrolytlösungen. Mit einem mittleren Molekulargewicht von 28 000 haben sie schon während der Infusion einen konzentrationsabhängigen diuretischen Effekt. Durch rasche transglomeruläre und transkapilläre Filtration verringert sich die intravasale Gelatinekonzentration durch Ausscheidung über die Niere und Abwanderung ins Interstitium. Mit ihrem, dem Plasma nahezu isoonkotischen Druck und der geringen intravasalen Verweildauer bergen Gelatinelösungen weder die Gefahr einer Dehydratation des extrazellulären Raumes, noch die einer Über-

ladung der Zirkulation. Der initiale intravasale Volumenzuwachs ist bei Infusion von Gelatinelösungen nie größer als dem infundierten Volumen entsprechend. Der Literatur zufolge liegt er zwischen 60% und 100%. Diese nur mäßige Volumenwirkung zeigte sich auch im Tierexperiment mit hochmolekularer Gelatinelösung (KLÖVEKORN et al 55). Bei einem Hkt von 8% hatte sich das HZV lediglich auf 200% des Ausgangswertes gesteigert. Zwei Stunden nach Hämodilution betrug das HZV nur noch 127% des Ausgangswertes (55). Mit fortschreitender Hämodilution ist im Tierexperiment ein permanenter Abfall des zirkulierenden Blutvolumens mit konsekutiver Beeinträchtigung der Kreislaufverhältnisse zu beobachten (51, 73).

Um eine bessere Volumenwirkung zu erreichen verwendeten RITTMANN et al (107) hochmolekulare Gelatinelösungen mit einem mittleren Molekulargewicht von 50 000 - 70 000. Sie fanden allerdings bereits bei einer relativ geringen Plasmagelatinekonzentration von 0,05 g% Erythrozytenaggregationen, was sich wiederum negativ auf die Mikrozirkulation auswirkt. Auch hier sind nach 5 Stunden bereits 50% der infundierten Gelatine z. T. renal (30%) ausgeschieden (26). Darüber hinaus wurde von KLÖVEKORN et al (55) eine toxische Wirkung der hochmolekularen Gelatine auf Leber, Lunge, Niere und Milz beschrieben. Aus diesem Grund konnte die hochmolekulare Gelatine nie in der Klinik eingeführt werden (53, 62, 69, 105, 110).

Von allen heute in der Klinik verwendeten Volumenersatzmitteln findet sich für Gelatine mit 0,115% die höchste Inzidenz anaphylaktoider Nebenreaktionen (43, 106). Die Zwischenfälle betreffen auch die Schweregrade III und IV (Tab 6), wobei allerdings die gefährlichen Veränderungen am Respirationstrakt, wie Erhöhung des Atemwiderstandes und Bronchospasmus relativ selten sind. Am häufigsten sind Hautreaktionen und Blutdruckabfall (81, 104). Als Ursache wird

in erster Linie eine direkte, aber auch eine, durch Antikollagen-Antikörper induzierte, sekundäre Histaminfreisetzung angenommen. Die für eine direkte Histaminliberierung zu fordernde Dosis-Wirkungsbeziehung ist von LORENZ et al (65) nachgewiesen worden. Diese Autoren konnten ebenfalls zeigen, daß durch Vorbehandlung mit H_1 - und H_2 - Histaminrezeptorenblockern vor Gelatineinfusion bei Probanden die Inzidenz anaphylaktoider Reaktionen signifikant gesenkt werden kann (72, 104, 105, 137).

c) Hydroxyäthylstärke

Der Hydroxyäthylstärke (HÄS) wird im Allgemeinen eine gute, dem Dextran vergleichbare Volumenwirkung zugeschrieben. Allerdings differieren auch hierbei die Meinungen. Die von JESCH et al durchgeführte Hämodilution am Hund zeigte, daß HÄS nur kurzfristig Normovolämie aufrechterhalten kann (51). Drei Stunden nach maximaler Hämodilution war das Blutvolumen um 15% abgesunken. Diesen Befunden zufolge hat HÄS gegenüber dem Dextran eine geringere Volumenwirkung, obwohl es eine intravasale Halbwertszeit von ca. 6 Stunden und ein weit über der Nierenschwelle liegendes mittleres Molekulargewicht von 450 000 besitzt. Die Ursachen für die geringe Volumenwirksamkeit bestehen darin, daß bei HÄS-Lösungen 65% der Moleküle ein Molekulargewicht unter 70 000 besitzen und andererseits die Serum- α -Amylase größere HÄS-Moleküle rasch in kleinere, onkotisch aktive Moleküle mit einem Molekulargewicht um 70 000 abbaut. Da die Nierenschranke für Hydroxyäthylstärke bei einem Molekulargewicht von etwa 77 000 liegt, läßt sich die Abnahme ihrer Volumenwirksamkeit durch eine schnelle renale Elimination erklären (45, 47, 51, 53, 62, 71, 82, 118).

Trotz des relativ raschen Wirkungsverlustes bleibt HÄS noch nach einem Jahr im Serum (0,5 mg/ml) nachweisbar, während z.B. die

Dextrankonzentration bereits nach 50 Tagen unter die Nachweisgrenze von 0,03 mg/ml abgesunken ist. Über die vollständige Eliminierung von HÄS aus dem Organismus besteht bislang keine Sicherheit, zumal da eine Langzeitspeicherung im RES nachgewiesen werden konnte (64). Histopathologische Befunde einer Speicherung waren an Leber Milz und Niere noch 5 Monate nach HÄS-Infusion zu erheben. Nach Infusion gleicher Volumina von Dextranlösungen konnten gleichartige Veränderungen dagegen nur innerhalb zwei Wochen nach Infusion beobachtet werden. Diese Befunde und die bestehende Unklarheit bezüglich der Elimination von HÄS gebieten eher Zurückhaltung gegenüber dem Gebrauch von Hydroxyäthylstärke als Volumenersatzmittel (105).

Nebenreaktionen nach HÄS-Infusionen wurden von verschiedenen Autoren beschrieben; auffallend ist, daß Lokalreaktionen offenbar im Vordergrund stehen. So wurden neben urtikariellen Erscheinungen schmerzhaft entzündliche Reaktionen entlang der infundierten Vene beobachtet. Daneben kann HÄS jedoch auch anaphylaktoide Reaktionen vom Schweregrad III, d. h. mit vital bedrohlichen hämodynamischen Veränderungen auslösen. Positive Hautteste und der Abfall der Serumimmunglobuline infolge der anaphylaktoiden Reaktion sprechen für einen immunologisch bedingten Pathomechanismus. Auch konnten RICHTER et al (98) nachweisen, daß das Stärkemolekül durch die Einführung der Hydroxyäthylgruppen immunogene Eigenschaften erhält, wenngleich spezifische Antikörper gegen HÄS nur selten nachgewiesen werden konnten. Die Häufigkeit der Nebenreaktionen entspricht mit 0,033% etwa der der dextraninduzierten anaphylaktoiden Reaktion (103).

d) Dextran

Von allen Volumenersatzmitteln sind die Dextranlösungen die, vor allem in den letzten Jahren, am häufigsten untersuchten. Die dadurch gewonnenen Kenntnisse und Verbesserungen der Dextrantherapie bezüglich Indikationsstellung, Volumenwirksamkeit, Thromboseprophylaxe und Vermeidung von anaphylaktoiden Reaktionen sind beachtlich. Allerdings vermochten sie bisher nicht, die noch vielfach in der Klinik bestehenden Vorurteile gegenüber dem Dextran zu beseitigen; Vorurteile, die meist aus Unkenntnis des heutigen Wissensstandes auf die Schwierigkeiten in der Anfangszeit der Dextrantherapie zurückzuführen sind.

Bei der Betrachtung der intravasalen Wirksamkeit muß man zwischen Dextran 40 und Dextran 60 unterscheiden, da sich beide auf Grund unterschiedlichen Molekulargewichts und unterschiedlicher Molekulargewichtsverteilung, sowie der onkotischen Eigenschaften hinsichtlich der intravasalen Verweildauer und Volumenwirksamkeit unterschiedlich verhalten.

Dextran 40 mit einem mittleren Molekulargewicht von 40 000 hat als 10%ige Lösung einen kolloidosmotischen Druck (KOD) von 230 cm H₂O und ist demnach dem Plasma gegenüber um ein Vielfaches hyperonkotisch. Dies führt zu einem ausgeprägten Flüssigkeitseinstrom aus dem Interstitium. Diese zusätzliche Blutverdünnung bedingt über verbesserte Fließeigenschaften des Blutes eine verbesserte Mikrozirkulation und damit eine verbesserte O₂-Versorgung der Gewebe. Diese Eigenschaften qualifizieren Dextran 40 besonders für die Therapie des Schocks. Allerdings liegt ein Großteil der Moleküle hinsichtlich des Molekulargewichts unterhalb der Nierenschranke ($\bar{M}_w$ ca. 60 000 - 70 000), sodaß Dextran 40 eine intravasale Halbwertszeit von nur 2 - 3 Stunden besitzt, d. h. relativ schnell renal ausgeschieden wird. (79, 76, 105).

Dextran 60 (Mw 60 000; HWZ 6 h; KOD ca. 80 cm H₂O) übt einen länger anhaltenden Volumeneffekt aus und eignet sich deshalb besonders für die primäre Volumentherapie und für die Hämodilution. Es übt auf Hämodynamik und Gewebssauerstoffversorgung einen ähnlichen Effekt aus wie Dextran 40. Die langzeitige Volumenwirkung ist in zahlreichen tierexperimentellen und klinischen Studien von MESSMER et al dokumentiert worden (74, 122, 123, 124, 125, 128). Neben direkten Messungen des Plasmavolumens während verschiedener Grade der Hämodilution beweisen HZV-Anstieg und gleichbleibender arterieller Mitteldruck sowie konstante Herzfrequenz bis zu einem Hämatokrit von ca. 10%, daß Dextran auch bei extremer Hämodilution Normovolämie aufrechtzuerhalten vermag (73, 127).

LUTZ und PETER sowie HÖLSCHER et al (47, 69) konnten am tierexperimentellen Modell des hämorrhagischen Schocks zeigen, daß Dextran 60 eine volumenexpandierende Wirkung besitzt. Sie substituierten isovolämisch einen Blutverlust von 65% des zirkulierenden Blutvolumens; es resultierte ein Anstieg des Blutvolumens auf 112% des Ausgangswertes. Diese Befunde werden durch die Arbeiten von SOLANKE et al (117) gestützt.

Einer Hypovolämie kann somit durch Dextran 60 wirkungsvoll begegnet werden; ebenso einer Überwässerung des extravasalen Raumes, da der kolloidosmotische Gradient zwischen intra- und extravasalem Raum konstant bleibt (75, 126).

Häufigkeit und Schwere der dextraninduzierten anaphylaktoiden Reaktion werden in der Klinik häufig überschätzt; daher wird vom Gebrauch des Dextrans oft zugunsten anderer Volumenersatzmittel Abstand genommen. Bedenkt man jedoch, daß Dextran unter anderem ein sicheres Prophylaktikum thromboembolischer Komplikationen ist und das Risiko einer tödlichen anaphylaktoiden Reaktion je nach Operation um das 100 bis 500fache geringer ist als das Risiko einer tödlichen Lungen-

embolie, so rechtfertigt allein diese Tatsache bereits den routinemäßigen Gebrauch von Dextran. Weiterhin ist zu bedenken, daß das Risiko einer Nebenreaktion von 0,032%, wobei die leichten Fälle eingeschlossen sind, weit unter der Häufigkeit von Komplikationen liegt, die mit der Gabe von Antibiotika, Penicillinen (5%), Röntgenkontrastmitteln, Phenothiazinen und Antikoagulantien einhergehen (43, 98, 103).

Bei der Betrachtung der pathogenetischen Faktoren für die dextran-induzierte anaphylaktoide Reaktion (DIAR) muß man zwischen denen unterscheiden, die im Präparat enthalten sind und denen, die beim Patienten zu suchen sind. Die früher, in der Anfangszeit der Dextranherstellung, relativ häufig bei der Synthese anfallenden Antigene von *Leuconostoc mesenteroides* und der α -1-6 Glukane aus dem Rohmaterial können inzwischen immunologisch sicher diagnostiziert und eliminiert werden (43). Ebenso konnte die Häufigkeit von DIAR durch Verwendung von Dextranketten mit einem geringeren Verzweigungsgrad gesenkt werden (105). Trotzdem wird im Schrifttum von einer zunehmenden Häufigkeit von DIAR berichtet, wobei sich allerdings die Frage stellt, ob diese Zunahme nicht dadurch bedingt sein könnte, daß dieses Problem immer häufiger durch prospektive Studien zu analysieren versucht wird.

HEDIN und RICHTER (43) fanden bei 63 - 74% der Normalbevölkerung dextranreaktive Antikörper (DRA); 14 - 25% der untersuchten Probanden wiesen hohe Titer auf. Für die Sensibilisierung macht man Dextran selbst z. B. in Zahnbelag und Speiseresten, kontaminierende Zucker, ferner kreuzreaktive Polysaccharidantigene verschiedener Mikroorganismen (Pneumokokken, Streptokokken, Salmonellen, Klebsiellen. . .) verantwortlich. Da, trotz des häufigen Vorkommens von DRA, die Häufigkeit von DIAR nur 0,032% beträgt und 11% der dextrantolerierenden Patienten hohe DRA-Titer aufweisen,

scheidet eine Antigen-Antikörper-Reaktion als alleiniger Pathomechanismus aus. Bei Patienten mit DIAR vom Schweregrad I und II, (Tab. 6), ist eine allergische Disposition festgestellt worden (105). Eine Beteiligung des Komplementsystems konnte von RICHTER et al in 50% bewiesen werden, jedoch sind seine Befunde wegen der Interferenz mit dem Gerinnungssystem und dem fibrinolytischen System bei operierten Patienten schwierig zu interpretieren (98).

Über Wirkungen und Nebenwirkungen von Dextran existiert ein umfassendes Schrifttum (81, 83, 101, 104). Es würde allerdings den Rahmen sprengen, hier alle Erkenntnisse, die bezüglich Dextran bestehen, im Detail zu schildern.

Die eindeutig positiven Effekte des Dextrans (Volumenwirksamkeit, antithrombotische Wirkung), sowie die relativ geringe Frequenz von DIAR und die in jüngster Zeit entwickelte pharmakologische Prophylaxe gegen DIAR durch monovalentes Hapten sollten allerdings auf eine positivere Einstellung gegenüber der Dextrantherapie hinwirken (116).

e) Zusammenfassender Vergleich der verschiedenen Volumenersatzmittel.

Einer Auswahl der geeigneten Hämodilutionslösung sollten oben aufgeführte Überlegungen unbedingt vorausgehen. Wägt man Häufigkeit und Schwere anaphylaktoider Reaktionen, Volumenwirksamkeit und positive Nebenwirkungen der einzelnen Kolloide gegeneinander ab, so empfiehlt sich als Hämodilutionslösung der Wahl Dextran 60.

Obwohl bei der Prostataresektion keine allzu großen Blutverluste zu erwarten sind, wählten wir ein Hämodilutionsmodell, das auch bei zu erwartenden höheren Blutverlusten (1500 - 2000 ml) Anwendung finden kann. Bei Substitution dieser Volumina ausschließlich durch Dextran würde man die Höchstdosis für dieses Volumenersatzmittel von

1,5 - 2,0 g/kg/Tag überschreiten und Störungen des Gerinnungssystems riskieren. Da Gelatine keine echte Volumenwirksamkeit besitzt und die Elimination von Hydroxyäthylstärke noch nicht geklärt ist, empfiehlt sich allein die Humanalbumin- bzw. Plasmaproteinlösung zur Kombination mit Dextran. Eine Anwendung beider Kolloide im Verhältnis 1 : 1 schien uns auch vom ökonomischen Standpunkt aus vertretbar.

Darüber hinaus stellen PETER et al bei dieser Kombination eine ausgeprägtere Steigerung des HZV in der Dilutionsphase und einen günstigeren myokardialen O_2 -Verbrauch fest, als bei Hämodilution mit Humanalbumin oder Dextran 60 allein (61, 78, 93, 94).

IV. Volumenbilanz

Der Ersatz operationsbedingter Blutverluste ist eines der zentralen Probleme der Chirurgie, das meist nur durch die Infusion homologen Spenderblutes gelöst werden kann. Die damit verbundenen Risiken - Hepatitis, Transfusionsreaktionen, Nachteile gelagerten Konservenblutes, haben die Suche nach und die Diskussion um geeignete Alternativen nicht abreißen lassen.

Das Hepatitisrisiko liegt nach Infusion von 1 l Konservenblut zwischen 2 und 4 % für die ikterische Verlaufsform; für die anikterische Hepatitis werden 10 mal höhere Häufigkeiten angegeben. Allerdings schwanken diesbezüglich die Angaben beträchtlich (22, 23, 30, 61, 115).

Bis vor kurzer Zeit gab es keine brauchbaren Tests zum Nachweis des Hepatitis B Virus, so daß lebergesunde Virusträger durchaus zu Blutspendern und damit zu "Hepatitis Spendern" werden, was die radikale Einschränkung von Bluttransfusionen auf vitale Indikationen notwendig machte. Neuerdings haben verschiedene Hepatitis-Radioimmunoassays (HBsAg, Anti HBs, HBeAg, Anti HBe, Anti HBc) zu einer besseren Diagnostik auch blande verlaufender Hepatitis-erkrankungen geführt, doch erfordert dies einen beträchtlichen Aufwand an Laborarbeit, der das ohnehin kostspielige Blutspendewesen über Gebühr belasten würde.

Das nach Fremdblutgabe erhöhte Auftreten von Malaria, Cytomegalie, Mononucleose, Epstein-Barr-Virus soll in diesem Zusammenhang nur am Rande erwähnt werden (63).

Ein weiterer Nachteil der Fremdblutgabe ist in den Transfusionszwischenfällen begründet, die sich als pyretische, anaphylaktische, hämolytische, verzögert hämolytische u. a. Reaktionen zeigen.

AHRONS et al. (7, 115) fanden bei 74 000 Transfusionen in 1,82 %

Nebenreaktionen, 0,247 % waren anaphylaktische Reaktionen. Danach kommen anaphylaktische Reaktionen nach Bluttransfusionen immerhin 8 mal häufiger vor als anaphylaktoide Reaktionen nach Dextraninfusion, die eine Häufigkeit von 0,032 % aufweisen (106, 115).

Die Erwartungen, mit älterem Konservenblut auch Gerinnungsfaktoren und funktionstüchtige Sauerstoffträger transfundieren zu können, werden mehr oder minder enttäuscht. Es ist bisher nicht gelungen, geeignete Konservierungsflüssigkeiten zu finden, die die zunehmende Aggregatbildung in lagernden Blutkonserven verhindern, ohne dabei die Thrombozytenfunktion zu beeinträchtigen. In ACD- und CPD-Blutkonserven ist bereits ab dem 4. Lagerungstag eine Häufung irreversibler Aggregate, bestehend aus Thrombozyten, Leukozyten, Zellfragmenten und Fibrinfäden festzustellen. Ab etwa dem 10. Lagerungstag ist kaum noch plättchenreiches Plasma in den Konserven enthalten (10, 12, 41, 91). Die Aggregate müssen durch Ultrafiltration daran gehindert werden, in den Organismus zu gelangen, da sie für die posttraumatische Pulmonalinsuffizienz wesentlich mitverantwortlich sind. Es wird daher häufig Konservenblut infundiert, dessen Gerinnungsaktivität merklich beeinträchtigt ist und bei Massivtransfusionen zu entsprechenden Gerinnungsstörungen führt (92, 96, 97).

Ähnlich verhält es sich mit der Sauerstofftransportfähigkeit von Konservenblut. Mit zunehmender Lagerungszeit sinkt dort die intraerythrozytäre 2,3-DPG-Konzentration ab, wodurch sich kompetitiv die O_2 -Affinität des Hämoglobins erhöht. Die Erythrozyten gelagerten Blutkonserven benötigen 4-12 Stunden Verweildauer im Kreislauf, bis sie für den O_2 -Transport wieder voll funktionsfähig werden (134). Im Gegensatz dazu haben Untersuchungen von SUNDER-PLASSMANN et al. (130) gezeigt, daß bei mäßiger Hämodilution keine Veränderungen an der intraerythrozytären 2,3-DPG

Konzentration des Patientenblutes festzustellen werden.

Nur Frischblut garantiert eine ausreichende Menge an funktions-tüchtigen Gerinnungsfaktoren und Sauerstoffträgern, und allein autologes Blut schliesst das Risiko von Infektionen und Transfusionsreaktionen aus. Allen diesen Forderungen kommt die normo-volämische präoperative Hämodilution entgegen.

Ihr Ziel ist es, nicht länger den Verlust von Vollblut einfach hinzunehmen, um ihn dann auf ungenügende Weise mit Plasmaersatzmitteln oder Spenderblut zu ersetzen, sondern den Blutverlust selbst zu modifizieren (Verlust verdünnten Blutes) und den Patienten selbst zum eigenen Blutspender werden zu lassen.

Zur Frage der Eignung der Hämodilution, Erythrozytenverluste im Verlauf und in der Folge von Operationen zu reduzieren, gibt es sowohl theoretische Überlegungen als auch systematische physiologische Untersuchungen (59, 139).

Die eigenen Ergebnisse sprechen jedoch eindeutig dafür, daß durch Hämodilution operationsbedingte Verluste von Hämoglobin (als Ausdruck für den Blutverlust) tatsächlich eingeschränkt und dem Patienten die Infusion von Fremdblut mit den damit verbundenen Risiken erspart werden können.

In der vorliegenden Studie liegt der gesamte Hämoglobinverlust in der Hämodilutions-Gruppe signifikant unter dem der Kontrollgruppe. Diese Tatsache ist angesichts der relativ kleinen Patientenzahl und der recht breiten Streuung vorsichtig zu beurteilen, doch decken sich die eigenen Ergebnisse weitgehend mit denen anderer Studien (66, 70, 108). Bedenkt man, daß lediglich 32 % der hämodiluierten Patienten insgesamt 5 l Konservenblut benötigten, während bei 55 % der Kontrollpatienten insgesamt 16,5 l Blut transfundiert werden mußten, so zeigt sich auch bei kleiner Patientenzahl eine eindeutige Einsparung von Fremdblut.

Diese Fremdbluteinsparung wäre wahrscheinlich noch ausgeprägter gewesen, wenn das Austauschvolumen 2 l anstatt 1 l betragen hätte. Das fortgeschrittene Alter der Prostatapatienten erforderte jedoch bezüglich der Austauschvolumina Zurückhaltung, obwohl der mittlere Blutverlust mit Werten zwischen 1-2 l über dem Austauschvolumen lag.

Es ist gesichert, daß akute Blutverluste bis 2 l durch normovolämische Hämodilution kompensiert werden können, wobei der Bedarf an Fremdblut gesenkt wird (80). COBURG et al. (20, 21, 22) konnten bei abdominalchirurgischen Eingriffen mit Blutverlusten zwischen 1 und 2 l, die in 70 % die Gabe von Konservenblut erforderlich machten (davon in 50 % der Fälle 2-4 Einheiten), diese Quote durch Hämodilution auf 15 % erniedrigen.

Auch LUBOINSKI (66) stellte bei neurologischen Patienten eine eindeutige Einsparung von homologem Blut durch die Anwendung der Hämodilution fest. Bei vergleichbaren Blutverlusten in der Testgruppe wie in der Kontrollgruppe konnte er bei seinen hämodiluierten Aneurysmapatienten gänzlich auf die Fremdblutgabe verzichten, wohingegen in der Kontrollgruppe im Mittel 310 ml Blut transfundiert werden mußten. Bei den Tumorpatienten benötigten die hämodiluierten Patienten durchschnittlich 200 ml Blut, denen in der Kontrollgruppe 570 ml gegenüberstanden.

Ebenso gelangten ROSBERG et al. (108) zu Ergebnissen, die den eigenen weitgehend entsprechen. Bei der Hämodilution bis zu Hämatokritwerten von 25 - 30 %, was einem Austauschvolumen von etwa 1 l entspricht, fand er bei Patienten mit totalem Hüftgelenkersatz in der Hämodilutions-Gruppe einen Blutverlust von 2,1 l und in der Kontrollgruppe von 2 l. Um diese Blutverluste zu kompensieren, wurden in der Kontrollgruppe durchschnittlich 2 l Konservenblut verabreicht, während bei den hämodiluierten Patienten nach Re-

transfusion des Eigenblutes nur 0,9 l Fremdblut erforderlich waren.

Die Tatsache, daß in der vorliegenden Studie bei 6 hämodiluierten Patienten gänzlich auf die Reinfusion der Hälfte des präoperativ entzogenen Blutvolumens verzichtet werden konnte, beweist die ausgezeichnete Verträglichkeit der Hämodilution bis zu Hämatokrit-Werten um 30 %, auch für ältere Patienten, bei adäquater Kompensation des Blutverlustes. Es sollten jedoch in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten und des voraussichtlich zu erwartenden Blutverlustes Austauschvolumina von ca. 2 l angestrebt werden, wodurch die Einsparung von Fremdblut noch deutlicher würde. Es muß hier jedoch daraufhingewiesen werden, daß auch bei größerem Austauschvolumina die maximale Dextrandosis von 1,5 - 2 g/kg/d nicht überschritten werden darf und bei Austauschvolumina über 1,5 l Dextran mit Albuminlösung kombiniert werden sollte.

V. Das Verhalten von kolloidosmotischem Druck und der Konzentration der Plasmaproteine

Die hämodilutionsbedingten Veränderungen des Blutplasmas und seiner Bestandteile gestalten sich im Vergleich zum Vollblut weit- aus komplexer, da hier neben den bereits beschriebenen Verdün- nungseffekten noch weitere durch Flüssigkeitsverschiebungen zwi- schen Interstitium und Intravasalraum und durch Entzug und Sub- stitution von Plasmabestandteilen (Albumin) hinzutreten.

Die Einzeleffekte greifen dabei derart ineinander, daß es unmöglich ist, die Kurvenverläufe von KOD, Plasmaproteinkonzentration und Albuminfraktion isoliert zu betrachten.

Wider Erwarten sinkt der KOD im Verlauf der Hämodilution und der Operation etwas ab. Wenn dieser Abfall auch nicht signifikant ist, widerspricht er doch den Ergebnissen aus anderen vergleich- baren Hämodilutionsstudien (73, 74). Die Infusion von Dextran-60- Lösung mit einem gegenüber dem Plasma erhöhten KOD sollte den Plasma-KOD im Normbereich halten. Ebenso ist durch den leichten Anstieg der Albuminkonzentration (die Albuminfraktion ist unter Normalbedingungen zu 80 % für die Aufrechterhaltung des KOD ver- antwortlich) eher ein Anstieg des KOD zu erwarten (62).

Den Patienten beider Gruppen wurden jedoch zusätzlich zur besse- ren Hydrierung während der Operation Kristalloidlösungen in Volu- mina bis zu 2 l infundiert. Die Infusion der Kristalloidlösungen und die relativ rasche Elimination der kleineren Dextranmoleküle aus dem Kreislauf sind wohl für den Abfall des KOD verantwortlich zu machen. Der Abfall des KOD in der Kontrollgruppe dürfte eben- falls Folge der Kristalloidinfusion sein. Allerdings steigt hier der KOD in der postoperativen Beobachtungszeit steiler an, was daran liegt, daß diese Patienten zwar intraoperativ ebenfalls Kolloide er-

hielten, aber doch weniger als die hämodiluierten Patienten. Der langsame postoperative Anstieg des KOD in der Hämodilutions-Gruppe wiederum ist als ein Effekt der langen Verweildauer größerer Dextranmoleküle im Kreislauf mit der entsprechenden Bindung von Wasser zu werten.

Für die Veränderungen der Albuminkonzentration in der Hämodilutions-Gruppe möchte man zunächst einen, dem Verhalten der Plasmaproteine ähnlichen Kurvenverlauf erwarten, da die Relation Albumin/Gesamtprotein relativ konstant ist. Es werden dem Kreislauf jedoch durch die Infusion der Albuminlösung im Rahmen der Hämodilution 25 g Albumin zugeführt, so daß Verlust und Zufuhr von Albumin korreliert werden müssen. Die Albuminmenge, die dem Kreislauf durch Entnahme von Eigenblut entzogen wird (ca. 20 g), wird durch die Infusion von 25 g Albumin überkompensiert, jedoch wird die Menge Albumin, die mit dem Blutverlust verlorengeht, am Ende der Operation durch die Reinfusion von Eigenblut nur zum Teil wieder ersetzt.

Bei der Betrachtung des in Abb. 3 dargestellten Verhaltens der Albuminkonzentration ist zu berücksichtigen, daß zwar der prozentuale Anteil des Albumins am Gesamtprotein erhöht ist, daß sich jedoch dessen Gesamtmenge merklich verringert. Berechnet man die wirkliche Albuminkonzentration im Plasma (= Plasmaproteinkonzentration in g % x Albuminanteil in %), so erhält man Werte, die sich während des gesamten Beobachtungszeitraums kaum ändern, ein Effekt, der nur durch die Zufuhr von Albumin zu erklären ist. Wenn man nämlich zum Vergleich eine andere, nicht substituierte Plasmaproteinfraction, das Fibrinogen, betrachtet, so zeigt sich ein mit der Hämodilution einhergehender Abfall der Fibrinogenkonzentration, welche durch Reinfusion des Eigenblutes nicht völlig normalisiert wird.

Unklar bleibt hier die quantitative Einflußnahme der Leber als Regelorgan für die Albuminkonzentration. Es ist bekannt, daß die Leber durch Speicherung und Freigabe von Albumin auf Veränderungen des Plasma KOD recht schnell reagiert. Nach Infusion von hyperonkotischen Dextranlösungen konnte eine reaktive Albuminspeicherung in der Leber nachgewiesen werden, wodurch die Homöostase des KOD gesichert wird (29). Dem entsprechend könnte die Konstanz der Albuminkonzentration als Hinweis auf das regulierende Eingreifen der Leber während der Dilutionsphase oder bei Kristalloidinfusion gewertet werden.

Der Abfall der Plasmaproteinfraktion resultiert zunächst aus der Verdünnung durch die Dextranlösung selbst, sowie aus dem Bindungsvermögen des Dextrans für Wasser (1 g Dextran bindet 25 g H_2O), welches aus den infundierten Kristalloidlösungen und aus dem Interstitium rekrutiert wird. Der Flüssigkeitseinstrom aus dem Interzellularraum findet vornehmlich in den postkapillären Venolen statt, wo die größte Permeationsfläche des Kreislaufs zu finden ist (74, 78). Gerade in diesem Abschnitt der Zirkulation ist aber auch die Blutviskosität am höchsten . Die bei Dextraninfusion hier zusätzlich stattfindende Verdünnung führt über eine Senkung der Viskosität im Bereich der postkapillären Venolen zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation, damit zu einem verstärkten venösen Rückstrom und über die damit verbundene stärkere enddiastolische Ventrikelfüllung, entsprechend dem Frank-Starling-Mechanismus, zu einer verbesserten Herzleistung (74, 95, 114).

In der Kontrollgruppe wird der Kurvenverlauf der Protein- und Albuminkonzentration vornehmlich durch den Blutverlust und die Fremdblutgabe bestimmt. Da in dieser Gruppe die physiologischen Wirkungen der Hämodilution wegfallen, sind hier die Kurvenverläufe erwartungsgemäß flacher (Abb. 3).

Vergleicht man die Veränderungen von KOD, Protein- und Albuminkonzentration beider Patientengruppen miteinander, tritt der Hämodilutionseffekt deutlich in der Änderung des Verlaufs der Proteinkonzentration zutage; er entspricht nämlich weitgehend dem Verhalten der Hämatokrit-, Hämoglobin- und Fibrinogenkonzentration. Weniger deutlich zeigt sich dieser Effekt auch in der graphischen Darstellung des KOD und der Albuminkonzentration. Eine Beeinträchtigung der Plasmahomoöstatase durch die Hämodilution kann jedoch eindeutig ausgeschlossen werden.

VI. Klinischer Verlauf und Anwendungsgebiete der präoperativen normovolämischen Hämodilution

a) Wundheilung und Krankenhausaufenthalt

Wundheilungstendenz und Krankenhausaufenthalt werden durch die Hämodilution nicht negativ beeinflusst. Die Neigung zu Nachblutungen wurden in der Hämodilutionsgruppe seltener als in der Kontrollgruppe beobachtet. Diese Beobachtungen decken sich mit denen von KLÖVEKORN et al. (56, 57, 80) an einem elektiven chirurgischen Patientengut sowie dem Befund von LUBOINSKI bei neurochirurgischen Patienten (66). LUBOINSKI berichtet ferner, daß sich durch die Hämodilution außerdem die Rate der für neurochirurgische Eingriffe spezifischen Komplikationen (Hirnödem etc.) verringerte. Möglicherweise begünstigt die Hämodilution sogar den Wundheilungsprozess, indem das durch das Operationstrauma geschädigte Wundgebiet auf Grund der dilutionsbedingten verbesserten Fließeigenschaften des Blutes stärker perfundiert wird (73).

In den bislang mitgeteilten klinischen Untersuchungen über die Anwendung der Hämodilution ist kein Fall beschrieben, in dem sich der Krankenhausaufenthalt durch die Anwendung der Hämodilution verlängert hätte (80). Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, isoliert betrachtet, stellt ohnehin einen sehr unsicheren Parameter dar, da in ihm ein sehr komplexes Zusammenspiel einzelner Faktoren enthalten ist. So ist es durchaus denkbar, daß sich im Einzelfall die Hospitalisierungsdauer durch Blutungskomplikationen infolge falsch dosierter Dextrangabe oder auf Grund anaphylaktoider Reaktionen nach Dextraninfusion verlängern könnte. Dem stehen jedoch die günstigen Effekte der Hämodilution gegenüber, die das Risiko des zu operierenden Patienten senken und somit seinen Krankenhausaufenthalt verkürzen können. Bezieht man die Senkung

der Thromboembolie-Rate, des Hepatitisrisikos und die Senkung von Transfusionsreaktionen durch die Hämodilution mit Dextran in die Betrachtung mit ein, so verkürzt die Hämodilution die Morbidität und vermutlich den Krankenhausaufenthalt merklich, was jedoch bei den kleinen Patientenzahlen, die in dieser Arbeit betrachtet wurden, statistisch nicht nachgewiesen werden konnte.

b) Weitere Anwendungsgebiete für die normovolämische Hämodilution außerhalb der Chirurgie

Die Wirkungen der Hämodilution lassen diese nicht nur für die operative Medizin, sondern auch für andere Bereiche der Medizin aussichtsreich für die Therapie erscheinen.

Für folgende Indikationen liegen klinische Untersuchungen über den Einsatz der Hämodilution vor.

- Polyzythämie

Die relative Sauerstofftransportkapazität (O_2 -Gehalt x HMV) ist abhängig vom Hämatokrit und hat - Normovolämie vorausgesetzt - bei einem Hämatokrit von 30 % ihr Maximum (74, 129). Die relative O_2 -Transportkapazität bei Hämatokritwerten zwischen 60 und 70 % entspricht derjenigen von Hämatokritwerten zwischen 15 und 20 % (123).

Polyzythämie bedeutet daher eingeschränkte Sauerstoffversorgung der Organe und des Gewebes; durch Hämodilution kann die O_2 -Versorgung eindeutig gebessert werden (73). Da es hier hauptsächlich um eine Verbesserung der Mikrozirkulation geht, ist Dextran 40 der Vorzug vor Dextran 60 zu geben.

Bei primärer Polyzythämie ist die Hämodilution als Langzeittherapie nicht indiziert, jedoch im akuten Schub und als Prophylaxe bei Operationen. Der angetrebte Effekt liegt in einer Verbesserung der gesamten Hämodynamik durch Flüssigkeitseinstrom aus dem Inter-

stitium im Bereich der Endstrombahn, woraus eine Verminderung des viskösen Widerstandes des Blutes und dadurch eine Verminderung der Herzarbeit bei gleichzeitiger Verbesserung der Gewebs-sauerstoffversorgung resultiert (Klövekorn 58). Durch Verbesserung der Mikrozirkulation und durch die thromboprophylaktische Wirkung des Dextrans konnte bei polyzythämischen Patienten die Operationsmortalität gesenkt werden. Durch einfache Phlebotomie kann eine vergleichbare Wirkung nicht erzielt werden, da sie das Erythrozyten-Plasmaverhältnis kaum verändert, jedoch durch die notwendigerweise eintretende Hypovolämie mit Abfall des Perfusionsdruckes die Fließeigenschaften des Blutes verschlechtert werden (73, 113).

Bei sekundärer Polyzythämie stellt die Hämodilution mit Dextran 40 eine effiziente Therapiemöglichkeit dar, wie HARRISON et al. (42) zeigen konnten. Nach Austausch von 2000 ml Blut gegen Dextran 40 bei Polyzythämie infolge von Lungenkrankheiten zeigte sich eine 6 Monate lang anhaltende Besserung der Symptome. Ähnliche Ergebnisse erzielte WALKER (138) beim "respiratory distress syndrome" (RDS) des Neugeborenen.

- Zustände, die mit der Hämokonzentration einhergehen

sind eine weitere Indikation für die Hämodilution. Im hypovolämischen Schock sollte initial Dextran 60 auf Grund seiner guten Volumenwirksamkeit gegeben werden, während bei anderen Schockformen (septischer Schock, Endotoxinschock, Verbrennungsschock) die Normalisierung der Mikrozirkulation im Vordergrund steht und deshalb dem Dextran 40 der Vorzug zu geben ist (119). In der heute praktizierten Schocktherapie wird die gewünschte Hämodilution nicht durch den Austausch entsprechender Blutvolumina gegen Plasmaersatzmittel erreicht - Hypovolämie stellt eine Kontraindikation für den Blutaustausch dar, die Effekte entsprechen jedoch denen der

präoperativen normovolämischen Hämodilution: durch Ersatz des Blutverlustes durch Kolloidlösung wird eine Hämodilution induziert. Es ist wichtig, festzustellen, daß mithin die Hämodilution, wenn auch unbewußt, schon seit geraumer Zeit praktiziert wird.

Bei ausgedehnten Verbrennungen kann der Volumenverlust 15 - 20 % des zirkulierenden Blutvolumens betragen. Zugrunde liegt eine erhöhte Gefäßpermeabilität, z. T. infolge Histaminfreisetzung in der verbrannten Haut. Die Folge ist ein transkapillärer Verlust von Wasser und Plasmaproteinen nicht nur im Bereich der Verbrennung, sondern auch im unbeschädigten Gewebe mit der Bildung von Ödemen. Der Krankheitsverlauf hängt stark von der Effizienz der initialen Volumentherapie ab, da die massivsten Flüssigkeitsverluste in den ersten 4 Stunden erfolgen.

- Internistische Indikationen

In diesem Bereich der Medizin haben sich in letzter Zeit ebenfalls Anwendungsbereiche für die Hämodilution ergeben (95). Minderdurchblutung der Akren infolge arterieller Verschußkrankheiten oder entzündliche Gefäßleiden können durch eine Hämodilution mit Dextran 40 erheblich gebessert werden. RIEGER et al. (99) konnten bei einigen Patienten, deren Erkrankung das Stadium IV b erreicht hatte, durch eine Hämodilution die Amputation die Amputation ersparen.

- Neurochirurgische Aspekte

Ein sehr spezielles Anwendungsgebiet für die Hämodilution stellt die Neurochirurgie dar. Über die Wirkung bei elektiv-allgemeinchirurgischen Eingriffen kommt der Hämodilution in der Neurochirurgie eine spezielle Bedeutung zu, da offenbar durch die onkotischen Eigenschaften des Dextrans der Entwicklung des postoperativen Hirnödems entgegengewirkt wird. LUBOINSKI (66) fand bei seinen Patienten mit cerebralen Aneurysmen und Tumoren

ohne Hämodilution postoperative Hirnödeme in einer Häufigkeit von 28 % bzw. 56 %. In einer Vergleichsgruppe von Patienten mit präoperativer normovolämischer Hämodilution wurde dagegen bei keinem Patienten ein Hirnödem beobachtet. Auf die Anwendung von Mannitol, womit eine Behebung des Hirnödems in der Kontrollgruppe erzielt werden sollte, konnte bei den hämodiluierten Patienten verzichtet werden.

E ZUSAMMENFASSUNG

- An 18 Patienten wurde unmittelbar vor einer transurethralen Prostataresektion eine normovolämische Hämodilution durch Austausch von 1000 ml Blut gegen eine Dextran 60-Lösung und eine Humanalbuminlösung im Verhältnis 1 : 1 durchgeführt. Die Veränderung von Kreislauf, Blutgasen, Blutgerinnung und Volumenbilanz wurden mit denen einer Kontrollgruppe von 20 Patienten verglichen. Bei gewissenhafter Beobachtung der klar definierten Kontraindikationen wurde die Hämodilution von den Patienten komplikationslos toleriert.
- Als Folge der Hämodilution fand sich eine Abnahme der Thrombozytenzahl und der Fibrinogenkonzentration während der Dilutionsphase, die übrigen Gerinnungsparameter blieben unbeeinflusst. Eine erhöhte Blutungsneigung konnte dabei nicht beobachtet werden.
- Durch die präoperative Hämodilution konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe der intra- und postoperative Blutverlust gesenkt und die Einsparung homologer Blutkonserven erzielt werden.
- Klinisch sowie anhand untersuchter Parameter ergaben sich keine Hinweise auf thromboembolische Komplikationen.
- Für die routinemässige Anwendung der präoperativen Hämodilution ist die Grundforderung nach Normovolämie während und nach dem Eingriff aufrechtzuerhalten. Nur bei Normovolämie kann die durch Dilution erniedrigte O_2 -Kapazität des Blutes über einen Anstieg des HbV kompensiert werden. Aus diesem Grunde müssen an Volumenersatzmitteln für die

Hämodilution strenge Forderungen hinsichtlich ausreichender Volumenwirksamkeit und intravasaler Verweildauer gestellt werden. Auf Grund des zusätzlichen antithrombotischen Effekts und sehr geringer Nebenwirkungen scheint Dextran 60 für die präoperative Hämodilution besonders geeignet.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ÅBERG, M., BERGENTZ, S.E., HEDNER, U.:
The effect of dextran on the lysability of ex vivo thrombi
Ann. Surg. 181, 342 (1975)
- (2) ÅBERG, M., BERGENTZ, S.E., HEDNER, U.:
Antithrombotic effect of hemodilution with dextran
Biblioth. Haematol. 41, 125 (1975)
- (3) ÅBERG, M., BERGENTZ, S.E., HEDNER, U.:
The effect of dextran on hemostasis and coagulation, with
special regard to factor VIII
In: Lewis D.H., Dextran -30 years p. 23
Almquist and Wiksell Int. /Stockholm, Schweden 1977
- (4) ÅBERG, M., BERGENTZ, S.E., HEDNER, U.:
Effect of Dextran 70 on factor VIII and platelet function in
v. Willebrand's Disease
In: On effect of dextran on lysability and structure of ex
vivo thrombi, platelet function and factor VIII
by Magnus Åberg, Malmö 1978
- (5) AHLBERG, A., GÖRAN, N., ROBERTSON, B., CRONBERG,
S., NILSSON, I.:
Dextran in prophylaxis of thrombosis in fracture of the hip
Acta Chir.Scand. Suppl. 387, 83 (1968)

- (6) AHLBERG, A.:
Thrombosprophylax med macrodex i ett collumfrakturmaterial
Studetlitteratur, Lund 1969 p. 89
- (7) AHRONS, S., KISSMEYER-NIELSEN, F.:
Serological investigations of 1358 transfusion reactions in
74.000 transfusions
Dan. med. Bull. 15, 259 (1968)
- (8) ALTORFER, A., DUCKERT, F., FRIDRICH, R., GRUBER,
U.F.:
Postoperative Thromboseprophylaxe in der Chirurgie
Acr. chir. 10, 293 (1975)
- (9) BARBER, H.M., FEIL, E.J., GALASKO, C.B.S.,
EDWARDS, H.D., SUTTON, R.A., HAYNES, D.W.,
BENTLEY, G.:
A comparative study of dextran 70, warfarin and low-dose
heparin for the prophylaxis of thrombo-embolism following
total hip replacement
Postgrad. med. 53, 130 (1977)
- (10) BARRET, J., DE JONGH, D.S., MILLER, E., LITWIN,
M.S.:
Microaggregate formation in stored human packed cells
Ann. Surg. 183, 109 (1976)
- (11) BECKER, J., SCHAMPI, B.:
The incidence of postoperative venous thrombosis of the legs.
A comparative study on the prophylactic effect of dextran 70
and electrical calf-muscle stimulation
Acta. Chir. Scand. 139, 357 (1973)

- (12) BERGENTZ S.E. :
On bleeding and clotting problems in post-traumatic states
Crit. Care. Med. 4, 41 (1976)
- (13) BRETSCHNEIDER H.J. :
Aktuelle Probleme der Koronardurchblutung und des Myo-
kardstoffwechsels
Regensburger ärztliche Fortbildung 15, 1 (1967)
- (14) BRIEL R.C., KUNZ S., KIDESS E. :
Gerinnungsphysiologische Untersuchungen zur Thromboembolie-
prophylaxe mit Dextran 60. I. Mitteilung: Die Beeinflussung
der Thrombozytenfunktion
Infusionstherapie 4, 292 (1977)
- (15) BRIEL R.C., KUNZ S., KIDESS E. :
Gerinnungsphysiologische Untersuchungen zur Thromboembolie-
prophylaxe mit Dextran 60. II. Mitteilung: Veränderungen von
Gerinnung und Fibrinolyse
Infusionstherapie 4, 299 (1977)
- (16) BRODMAN R.F., SARG M., VEITH F.J., SPAET T. :
Dextran 40 induced coagulopathy confused with von Willebrand-
Disease
Arch. Surg. 112, 321 (1977)

- (17) BROWSE N.L., CLEMENSON G., BATEMAN N.T.,
GAUNT J.I., CROFT D.N.:
Effect of intravenous dextran 70 and pneumatic leg compression
on incidence of postoperative pulmonary embolism
Brit. Med. J. 2, 1281 (1976)
- (18) BUTTERMANN, THEISINGER, WEIDENBACH, HARTUNG,
PABST :
Quantitative Bewertung der postoperativen Thromboseprophy-
laxe
Med. Klin. 40, 1624 (1977)
- (19) CARTER A.E., EBAN R.:
The prevention of postoperative deep venous thrombosis with
dextran 70
Brit. J. Surg. 60, 681 (1973)
- (20) COBURG A.J., HUSEN K., PICHLMAYR R.:
Vermeidbarkeit von Bluttransfusionen durch Hämodilution
Zbl. Chir. 100, 1384 (1975)
- (21) COBURG A.J., HUSEN K., TRENTZ O., GROSSE H.,
PICHLMAYR I., PICHLMAYR R.:
Anwendbarkeit und Grenzen der akuten normovolämischen
Hämodilution
Langenbecks Arch. Klin. Chir. Suppl. Forum 339 (1975)
- (22) COBURG A.J., HUSEN K., PICHLMAYR I., PICHLMAYR R.:
Klinische Erfahrungen mit der akuten normovolämischen
Hämodilution
Zbl. Chir. 101, 769 (1976)

- (23) CREUTZFELD, W., ARNDT, H. J., BRACHMANN, H.,
GALLASCH, E., SCHMIDT, G., SCHMITT, H., SEVERIDT,
H. J., TSCHAEPE, U.:
Häufigkeit und Prophylaxe der Transfusionshepatitis
Anaesth. 16, 20 (1967)
- (24) DANIELL, W. J., MOORE, A. R., FLANC, C.:
Prophylaxis of deep vein thrombosis with dextran 70 in
patients with a fractured neck of femur
Austr. N.Z. J. Surg. 41, 289 (1972)
- (25) DOENICKE, A., GROTE, B., LORENZ, W.:
Blood and blood substitutes
Br. J. Anaesth. 49, 681-688 (1977)
- (26) ENGESET, J., MATHESON, N. A., GRUBER, U. F.:
Red cell aggregation induced by a high molecular weight
gelatin plasma substitute
Europ. Surg. Res. 3, 428 (1971)
- (27) EVARTS, C. M., FEIL, E. J.:
Prevention of thromboembolic disease after elective surgery
of the hip
J. Bone Jt. Surg. 53, 1271 (1971)
- (28) FRICK, P.:
Komplikationen und Gefahren von Antikoagulantien und
Plättcheninhibitoren
Ther. Umschau 34, 379 (1977)

- (29) GERGELY, J., GLAZ, E., MITUSZOVA, I.:
Die Rolle der Leber bei der Regulation des kolloidosmotischen Druckes (Albuminspiegels), des Blutplasmas.
Wirkungen von Infusionen mit Dextranlösung verschiedenen kolloidosmotischen Druckes auf den Albumingehalt des Leber-
bervenensblutes und auf die zirkulierende Albuminmenge
Z. ges. exp. Med. 133, 573 (1960)
- (30) GLINZ, W., KNOBLAUCH, M., RATHLIN, M.:
Häufigkeit und Verlauf der ikterischen und anikterischen
Transfusionshepatitis:
Helv. chir. Acta 39, 303 (1972)
- (31) GRUBER, U.F.:
Postoperative Thromboseprophylaxe
Schweiz. med. Rundschau 64, 1440 (1975)
- (32) GRUBER, U.F., STURM, V., REM, J., SCHAUB, N.,
RITTMANN, W.W.:
The present state of prevention of postoperative thrombo-
embolic complications
Bibl. haemat. (Basel) 41, 98 (1975)
- (33) GRUBER, U.F.:
Physiologic basis for the use of dextran and the prevention
of postoperative thromboembolic complications
Surg. Clin. N. Amer. 55, June 1975
- (34) GRUBER, U.F., HOHL, M., STURM, V.:
Intra- und postoperative Thromboseprophylaxe
Klin. Anaesthesiol. Intensivther. 9, 17 (1975)

- (35) GRUBER, U.F. :
Postoperative Thromboembolie
Helv. chir. acta 42, 665 (1975)
- (36) GRUBER, U.F., DUCKERT, F., FRIDRICH, R., TORHORST,
J., REM, J. :
Prevention of postoperative thromboembolism by dextran 40,
low doses of heparin or xantinol nicotinate
Lancet p 207 (1977)
- (37) GRUBER, U.F. :
Thromboembolien: Routinemäßig Heparin?
Selecta 41, 3376 (1977)
- (38) GRUBER, U.F. :
Wirkungsmechanismus der Dextranprophylaxe
Ther. Umschau 34, 338 (1977)
- (39) GRUBER, U.F. :
Prevention of thromboembolic complications. The problem
and alternatives
In: D.H. Lewis, Dextran - 30 years p. 55
Almquist and Wiksell Int. /Stockholm, Schweden 1977
- (40) HARKE, H., THOENIES, R., MARGRAF, I., MOMSEN, W. :
Der Einfluß verschiedener Plasmaersatzmittel auf Gerinnungs-
system und Thrombozytenfunktion während und nach operati-
ven Eingriffen
Anaesth. 25, 366 (1976)

- (41) HARKE, H. :
Beeinflussung der Mikroaggregation in lagernden Blutkonserven
Anaesth. 25, 374 (1976)
- (42) HARRISON, B.D.W., GREGORY, R.J., CLARK, T.J.H.,
SCOTT, G.W. :
Exchange transfusion with dextran 40 in polycythemia secondary to hypoxic lung disease
Brit. Med. J. 4, 713 (1971)
- (43) HEDIN, H., RICHTER, W. :
Potential pathomechanisms of dextran-induced anaphylactoid reactions in man
In: D.H. Lewis, Dextran-30 years p. 9
Almqvist and Wiksell Int. /Stockholm, Schweden 1977
- (44) HEDLUND, P.O. :
Postoperative venous thrombosis in benign prostatic disease
Scand. J. Urol.Nephrol. Suppl. 27 (1975)
- (45) HEMPEL, L., METZGER, G., UNSELD, H., SCHORER, R. :
Der Einfluß der Hydroxyäthylstärke auf Kreislauf und Nierenfunktion bei hypovolämischen Patienten
Anaesth. 24, 198 (1975)
- (46) HEY, D., DITTER, H., BERND, D., NEUHOF, H. :
Die Beeinflussung der kollagen-induzierten Plättchenaggregation durch verschiedene Plasmaersatzmittel
Med. Welt 24, 1167 (1973)

- (47) HÖLSCHER, B., KAGEL, S.:
Zur Blutregeneration nach einem gleichvolumigen Blutaustausch mit Dextran 60 oder Hydroxyäthylstärke
Infusionstherapie 3, 250 (1976)
- (48) HONGLER, Th., SCHMITT, H.E., FRIDRICH, R.,
DUCKERT, F., GRUBER, U.F.:
Das Verhalten intraoperativ entstandener tiefer Venenthrombosen, beurteilt anhand wiederholter Phlebographien
Klin. Wschr. 54, 521 (1976)
- (49) HOSPENTHAL, J.von, FREY, Ch., RUTISHAUSER, G.,
GRUBER, U.F.:
Thromboseprophylaxe bei transurethraler Prostataresektion
Urologe A 16, 88 (1977)
- (50) HUTTUNEN, H., MATTILA, M.A.K., ALHAVA, E.M.,
KETTUNEN, K., KARJALAINEN, P., POIKOLAINEN, P.,
HUTTUNEN, K.:
Preoperative infusion of dextran 70 and Dextran 40 in the prevention of postoperative deep venous thrombosis as confirmed by the J-125 labelled fibrinogen uptake
Ann.Chir.Gyn. 66, 79 (1977)
- (51) JESCH, F., KLÖVEKORN, W.P., SUNDER-PLASSMANN, L.,
SEIFERT, J., MESSMER, K.:
Hydroxyäthylstärke als Plasmaersatzmittel: Untersuchungen mit isovolämischer Hämodilution
Anaesth. 24, 202 (1975)

- (52) JOHNSON, S. R., BYDGEMANN, S., ELIASSON, R.:
Effect of dextran on postoperative thrombosis
Acta Chir. Scand. 387, suppl. p. 80 (1968)
- (53) KILIAN, J., SPILKER, D., BORST, R.:
Wirkung 6 %iger Hydroxyäthylstärke, 4, 5 %igem Dextran 60
und 5, 5 %iger Oxypolygelatine auf Blutvolumen und Kreislauf
bei Versuchspersonen
Anaesth. 24, 193 (1975)
- (54) KLINE, A., HUGHES, L. E., CAMPBELL, H., WILLIAMS,
A., ZLOSNIK, J., LEACH, K. G.:
Dextran 70 in prophylaxis of thromboembolic disease after
surgery: a clinically oriented randomized doubleblind trial
Brit. Med. J. II, 109 (1975)
- (55) KLÖVEKORN, W. P., SUNDER-PLASSMANN, L., MESS-
MER, K.:
Extreme Hämodilution mit hochmolekularer Gelatinelösung
Z. ges. exp. Med. 156, 243-258 (1971)
- (56) KLÖVEKORN, W. P., LAKS, H., PILON, R. N., ANDERSON,
W. P., MACCALLUM, J. R., MOORE, F. D.:
Akute normovolämische Hämodilution bei elektiven chirur-
gischen Eingriffen
Langenbecks Arch. klin. Chir. Forum 323 (1971)
- (57) KLÖVEKORN, W. P., PICHELMAIER, H., OTT, E., SUN-
DER-PLASSMANN, L., MESSMER, K.:
Akute normovolämische Hämodilution - Eine Möglichkeit zur
autologen Bluttransfusion
Chirurg 45, 452 (1974)

- (58) KLÖVEKORN, W.P., SUNDER-PLASSMANN, L., SIEGLE, M.,
MESSMER, K.:
Austauschtransfusionen mit Kolloiden bei akuter Polycythämie
Anaesth. 23, 142 (1974)
- (59) KLÖVEKORN, W.P., MESSMER, K.:
Warum entspricht der berechnete "in vitro"-Effekt der
präoperativen Hämodilution nicht den klinischen Tatsachen?
Anaesth. 25, 193 (1975)
- (60) KOSLOWSKI, L., KRAUSE, F.:
Kälte und Wärme
In: W. Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie p. 1051
Georg Thieme, Stuttgart 1973
- (61) KRAATZ, J., ACKERN, K. van, GLOCKE, H., MARTIN, E.,
PETER, K., SCHMITZ, E.:
Kreislaufveränderungen bei präoperativer isovolämischer
Hämodilution mit einer gemischten Lösung aus Hydroxy-
äthylstärke und Humanalbumin 5 %
Anaesth. 24, 210 (1975)
- (62) LAMKE, L.-O., LILJEDAHN, S.-O.:
Plasma volume expansion after albumin solutions
Resuscitation 5, 85-92 (1976)
- (63) LAWSON, N.W., OCHSNER, J.L., MILLS, N.L., LEON-
HARD, G.L.:
The use of Hemodilution and fresh autologous blood in open-
heart surgery
Anaesth. Alg. 53, 672 (1974)

- (64) LINDBLAD, G., FALK, F.:
Konzentrationsverlauf von Hydroxyäthylstärke und Dextran
in Serum und Lebergewebe von Kaninchen und die histopathologischen Folgen der Speicherung von Hydroxyäthylstärke
Infusionstherapie 3, 301 (1976)
- (65) LORENZ, W., DOENICKE, A., DITTMANN, I., HUG, P.,
SCHWARZ, B.:
Anaphylaktoide Reaktionen nach Applikation von Blutersatzmitteln beim Menschen
Verhinderung dieser Nebenwirkung von Haemaccel durch Prämedikation mit H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten
Anaesth. 26, 644-648 (1977)
- (66) LUBOINSKI, P.:
Hämodilution bei neurochirurgischen Eingriffen
Anaesth. 25, 167 (1976)
- (67) LÜDERS, K., KONOLD, P., OTTEN, G., KOSLOWSKI, L.:
Postoperative Thromboembolieprophylaxe. Randomisierte prospektive Untersuchung zum Vergleich einer Thromboembolieprophylaxe mit Antikoagulantien (Heparin-Marcumar^R) und Dextran 60 (Macrodex^R)
Chirurg 44, 563 (1973)
- (68) LÜDERS, K., KOSLOWSKI, L.:
Vergleichende Untersuchungen über Thromboseprophylaxe mit Macrodex, Heparin und Marcumar
Infusionstherapie, Sonderheft 1, 20 (1973)

- (69) LUTZ, H., PETER, K.:
Langzeitbehandlung mit Plasmaersatzmitteln
Z. ges. exp. Med. 154, 224 (1971)
- (70) MALTZAN, R.:
Möglichkeiten und Grenzen der präoperativen isovolämischen
Hämodilution in einem Kreiskrankenhaus
Anaesth. 25, 172 (1976)
- (71) MARTIN, E., ARMBRUSTER, I., FISCHER, E., KRAATZ, J.,
KERSTING, K.H., OBERST, R., PETER, K.:
Gerinnungsveränderungen bei Anwendung verschiedener Dilu-
tionslösungen bei präoperativer isovolämischer Hämodilution
Anaesth. 25, 181 (1976)
- (72) MESSMER, K., LORENZ, W., SUNDER-PLASSMANN, L.,
KLÖVEKORN, W.P., HUTZEL, M.:
Histamine release as cause of acute hypotension following
rapid colloid infusion.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.
267, 433 (1970)
- (73) MESSMER, K., SUNDER-PLASSMANN L., KLÖVEKORN,
W.P. et al.:
Circulatory Significance of Hemodilution: Rheologie Changes
and Limitation
Adv. Microcirc., 4:1 (1972)

- (74) MESSMER, K., LEWIS, D.H., SUNDER-PLASSMANN, L.
et al. :
Acute Normovolemic Hemodilution. Changes of Central
Hemodynamics and Microcirculatory Flow in Skeletal
Muscle
Eurp. Surg. Res., 4:55, 1972
- (75) MESSMER, K., SUNDER-PLASSMANN, L., JESCH, F.,
GÖRNANDT, L., SINAGOWITZ, E., KESSLER, M. :
Oxygen supply to the tissue during limited normovolemic
hemodilution
Res. exp. Med. 159, 152 (1973)
- (76) MESSMER, K., GRUBER, U.F. :
Use of colloids in the therapy of shock
In: Acute fluid replacement in the therapy of shock
eds. Malinin, T.L. et al. , p 195, New York, Stratton 1974
- (77) MESSMER K., SUNDER - PLASSMANN L. :
Hemodilution
Progress in Surgery 13, 208 (1974)
- (78) MESSMER, K. :
Die Grundlagen der akuten präoperativen Hämodilution und
Autotransfusion
Klin. Anästh. Intensivther. 9, 1 (1975)
- (79) MESSMER, K. :
Hemodilution
Surg. Clin. North Am. 55, 659 (1975)

- (80) MESSMER, K., KLÖVEKORN, W. P., PICHLMAIER, H.,
OTT, E., SUNDER-PLASSMANN, L. :
Acute preoperative Hemodilution
In: Shoemaker W.C., Tavares B.M. :
Current Topics in Critical Care Medicine p 123,
(Karger, Basel 1976)
- (81) MESSMER K., RING J., HEDIN H., RICHTER W.,
SEEMANN C. :
Nebenwirkungen bei der Anwendung kolloidaler Infusionslösungen
Zbl. Chir. 103, 978 (1978)
- (82) METCALF, W., PAPADOPOULOS, A., TUFARO, R.,
BARTH, A. :
A clinical physiologic study of Hydroxyethyl Starch
Surg. Gynec. Obstet 131, 255 (1970)
- (83) MORR-STRATHMANN, U., LAWIN, P. :
Unverträglichkeitserscheinungen nach der Gabe von
Dextranlösungen
Z. Prakt. Anaesth. 10, 99 (1975)
- (84) MUZZAFAR, T. Z., STALKER, A. L., BRYCE, W. A. J.,
DHALL, D. P. :
Dextrans and fibrin morphology
Nature (Lond) 238, 288 (1972)
- (85) MYHRE, H. O., HOLEN, A. :
Tromboseprophylaxe. Dextran eller warfarin-natrium
Nord. Med. 82, 1534 (1969)

- (86) NACHMANN, R. L., JAFFE, E. A.:
The platelet-endothelial cell-VIII axis
Thromb. haemost. 35, 120 (1976)
- (87) NEUHOF, H., BERNDT, E. D., DITTER, H., HEY, D.:
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung kolloidaler
Plasmaersatzmittel auf das Gerinnungssystem
Anaesth. 23, 21 (1974)
- (88) NICOLAIDES, A. N., FIELD, E. S., KAKKAR, V. V.,
YATES-BELL, A. J., TAYLOR, S., CLARKE, M. B.:
Prostatectomy and deep-vein thrombosis
Brit. J. Surg. 59, 487 (1972)
- (89) NILLIUS, A., ARBORELIUS, M., NYLANDER, G.,
ROSBERG, B.:
Hemodilution as protection against lung embolism following
hip surgery
Swed. Med. Ass. Ann Meeting Nov. 1977
- (90) NILSSON, I. H.:
Gerinnungsphysiologische Befunde bei Thrombosen
Folia Haematol (Leipzig) 102 (2), 124 (1975)
- (91) OMAN-MC DANAL, T., SMITH, G. T., SUEHIRO, G. T.,
SIMS, S., MC NAMARA, J. J.:
Oxygen consumption changes with stored blood infusions
Inn. Surg. 182, 104 (1975)

- (92) OTTENI, C., HABERER, J. P., HUG, P., OBERLING, F.:
Blood coagulation disorders in massive blood transfusions
Inn. Surg. 182, 104 (1975)
- (93) PETER, K., ACKERN, K. van , BEREND, D., BUCHERT,
W., KERSTING, K. H., SCHADE, J.:
Klinische Untersuchung über die Kreislaufbeeinflussung
bei Anwendung der präoperativen isovolämischen Hämodi-
lution
Z. Prakt. Anaesth. 9, 387 (1974)
- (94) PETER, K., ACKERN, K. van, GLOCKE, M., KRAATZ, J.,
LUTZ, H., MARTIN, E.:
Klinische Erfahrungen mit der Hämodilution
Klin. Anaesth. Intensivther. 9, 10 (1975)
- (95) PICHLMAYR, I.:
Hämodilution, Grundlagen und Praxis
Anästh. prax. 12, 41 (1976)
- (96) RAKOWER, S. R., WORTH, H. M., LACKNER, H.:
Massive intraoperative autotransfusion of blood
Surg. Gyn. Obstet 137, 633 (1973)
- (97) REUL, G. H., GREENBERG, S. D., LEFRAK, E. A.,
MC COLLUM, W. B., BEALL, A. C., JORDAN, G. L.:
Prevention of post-traumatic pulmonary insufficiency:
fine screen filtration of blood
Arch. Surg. 6, 386 (1973)

- (98) RICHTER, W.:
Immunologische Untersuchungen von Dextranneben-
wirkungen
Klin. Anästh. Intensivther. 9, 48 (1975)
- (99) RIEGER, H., LEYE, A., SCHMID-SCHÖNBEIN, H.,
SCHOPP, W., SCHNEIDER, R., MALOTTA, H.:
Isovolämische Hämodilution bei peripherer arterieller
Verschlusskrankheit. Konzepte, Methoden und vorläufige
Ergebnisse
In: Diabetische Angiopathien. Ed. by K. Alexander u.
M. Cachovan, Baden-Baden (Verlag Gehard Witzstrock)
p. 354-358 (1977)
- (100) RING, J., SEIFERT, J., LOB, G., COULIN, K.,
BRENDDEL, W.:
Humanalbuminverträglichkeit: Klinische und immunologische
Untersuchungen
Klin. Wochenschr. 52, 595 (1974)
- (101) RING, J., SEIFERT, J., MESSMER, K., BRENDDEL, W.:
Untersuchungen zur Frage der Nebenwirkungen bei Anwen-
dung von Plasmaersatzmitteln
Klin. Anaesth. und Intensivther. Bd. 9 p. 58,
(Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1975)
- (102) RING, J. und Mitarbeiter:
Immunologische Untersuchungen bei Patienten mit Humanal-
buminunverträglichkeit
Langenbecks Arch. klin. Chir. Forum, 411 (1975 a)

- (103) RING, J., SEIFERT, J., MESSMER, K., BRENDDEL, W.:
Anaphylactoid reactions due to hydroxyethylstarch infusion
Eur. Surg. Res. 8, 389 (1976)
- (104) RING, J., MESSMER, K.:
Anaphylaktoide Reaktionen nach Infusion kolloidaler Volumen-
ersatzmittel
Intern. Prax. 16, 579-588 (1976)
- (105) RING, J., MESSMER, K.:
Infusionstherapie mit kolloidalen Volumenersatzmitteln
Anaesth. 26, 279 (1977)
- (106) RING, J., MESSMER, K.:
Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid
volume substitutes
Lancet 1971 I, 466
- (107) RITTMANN, W.W., MÜLLER, W., LEUTENEGER, A.,
GRUBER, U.F.:
Erste klinische Prüfung eines neuen hochmolekularen Plas-
maersatzstoffes auf Gelatinegrundlage
Schweiz. med. Wschr. 101, 987 (1971)
- (108) ROSBERG, B., AHLBERG, A., NILLIUS, A., UDEN, A.:
Hemodilution in total hip replacement surgery
In: D.H. Lewis, Dextran-30 years p. 111
Almquist and Wiksell Int./Stockholm, Schweden 1977

- (109) RUCKLEY, C.V.:

Heparin versus dextran in the prevention of deep vein thrombosis. A multi-unit controlled trial
Lancet 1974/II, 118

- (110) RUDOWSKI, W., KOSTRZEWSKA, E.:

Blood substitutes
Ann. Royal Coll. Surg. Engl. 58, 115 (1976)

- (111) RUTISHAUSER, G., SCHUBARTH, P., BAUMANN, J.,
LEIBUNDGUT, B.:

Welche Risiken hat die "Prostatektomie" heute?
Schweiz. med. Wschr. 104, 10 (1974)

- (112) SALDEEN, T.:

The microembolism syndrome and dextran
In: D.H. Lewis, Dextran-30 years p. 31
Almqvist and Wiksell Int./Stockholm, Schweden 1977

- (113) SCHAANNING, J., SPARR, S.:

Bloodletting and exchange transfusion with dextran 40
in polycythemia secondary to chronic obstructive lung disease
Scand. J. Resp. Dis. 55, 237 (1974)

- (114) SCHMID, R.:

Hämodilution bei urologischen Patienten; Dissertation München 1980

- (115) SCHULTHEIS, J., STANGEL, W., DEICHER, H.:

Transfusionsreaktionen
Dtsch. med. Wschr. 102, 92 (1977)

- (116) SEEMANN, C., HEDIN, H., RICHTER, W., RING, J.,
STIPPIK, L., MESSMER, K.:
Haptenhemmung der dextraninduzierten anaphylaktoiden Reaktion
Allergologie 1, 185 (1978)
- (117) SINGH, M., COULTER, N.A.:
Dextrans and the rheology of blood
Indian J. Med. Res. 62, 4, 630 (1974)
- (118) SOLANKE, T.F., KHAWAJA, M.S., MADOJEMU, E.I.:
Plasma Volume Studies with four Different Plasma Volume
Expanders
J. surg. Res. 11, 140 (1971)
- (119) SPILKER, D., AHNEFELD, W., REINECKE, H.:
Vor- und Nachteile der Infusionstherapie mit kolloidalen
Lösungen: klinische Gesichtspunkte
Infusionstherapie 1 Sonderheft 1, 38 (1973)
- (120) STEINMANN, F., DUCKERT, F., GRUBER, U.F.:
Wert von Dextran 70 zur Thromboembolieprophylaxe
in der allgemeinen Chirurgie, Orthopädie, Urologie und
Gynäkologie
Schweiz. Med. Wschr. 105, 1637 (1975)
- (121) STEPHENSON, C.B.S., WALLACE, J.C., VAUGHAN, J.V.:
Dextran 70 in the prevention of postoperative deep-vein
thrombosis with observations on pulmonary embolism-report
on a pilot study
N.Z. med. J. 77, 302 (1973)

- (122) STURM, V., GRUBER, U.F.:

Wert der Kumarinderivate zur Thromboembolieprophylaxe
in der Chirurgie, Orthopädie und Gynäkologie
Schweiz. med. Wschr. 104, 1507 (1974)

- (123) SUNDER-PLASSMANN, L., KLÖVEKORN, W.P.,
HOLPER, K., HASE, U., MESSMER, K.:

The physiological significance of acutely induced hemodi-
lution
In: Ditzel/Lewis, Proc. 6th Europ. Conf. Microcirculation,
Aalborg 1970, p. 23-28
Basel: Karger 1971

- (124) SUNDER-PLASSMANN, L., KLÖVEKORN, W.P.,
MESSMER, K.:

Blutviskosität und Hämodynamik bei Anwendung kolloidaler
Volumenersatzmittel
Anaesth. 20, 172 (1971)

- (125) SUNDER-PLASSMANN, L., KLÖVEKORN, W.P.,
LEWIS, D., MESSMER, K.:

Die Wirksamkeit kolloidaler Infusionslösungen auf die Dyna-
mik der normalen und gestörten Mikrozirkulation
Langebecks Arch. klin. Chir., Suppl. Chir. Forum 1972,
p. 411

- (126) SUNDER-PLASSMANN, L., SINAGOWITZ, E., RINK, R.,
DIETERLE, R., MESSMER, K., KESSLER, M.:

Local oxygen supply in tissue of abdominal viscera and of sceletal
muscle in extreme hemodilution with stromafree hemoglobin solution :
In: Bicher H.I., Bruley D.F. (eds.): Oxygen transport to tissue
Adv. exp. Med. Biol. 37A, p. 395, (Plenum Pub. Corp., New York 1973)

- (127) SUNDER-PLASSMANN, L., KLÖVEKORN, W.P.,
MENDLER, N., MESSMER, K.:
The dynamics of transcapillary fluid balance as affected
by colloidal solutions
Eur. surg. Res. 4, 354 (1972)
- (128) SUNDER-PLASSMANN, L., KLÖVEKORN, W.P.,
MESSMER, K.:
Hemodynamic and rheological changes induced by hemo-
dilution with colloids
In : K. Messmer, H. Schmid-Schönbein: Hemodilution p. 186,
Karger, Basel 1972
- (129) SUNDER-PLASSMANN, L., KLÖVEKORN, W.P.,
MESSMER, K.:
Präoperative Hämodilution: Grundlagen, Adaptionsmecha-
nismen und Grenzen klinischer Anwendung
Anaesth. 25, 124 (1976)
- (130) SUNDER-PLASSMANN, L., KESSLER, M., JESCH, F.,
DIETERLE, R., MESSMER, K.:
Acute normovolemic Hemodilution. Changes in tissue
oxygen supply and hemoglobin-oxygen affinity
In: K. Messmer, H. Schmid-Schönbein: Hemodilution p. 49,
Karger, Basel 1975
- (131) TANGEN, O., WIKK, O., ALMQVIST JAM, ARFORS KE,
HINT HC:
Effects of dextran on the structure and plasmin-induced
lysis of human-fibrin
Thromb. Res. 1, 487 (1972)

- (132) TSCHOPP, T.B., WEISS, H.J., BAUMGARTNER, H.R.:
Decreased adhesion of platelets to subendothelium in von
Willebrand Disease
L. Lab. Clin. Med. 83, 296 (1974)
- (133) VASILESCU, C.:
A multi-unit trial of dextran and heparin in the prophylaxis
of deep vein thrombosis
Brit. J. Surg. 61, 320 (1974)
- (134) VASSO, S., JEPSON, J.H.:
Blood banking problems in cardiology
In: J.H. Jepson, W.S. Frankl
Hematological complications in cardiac practise p 249
W.B. Saunders Comp. Ltd., London, Philadelphia, Toronto 1975
- (135) VECSEY, D., BANKUTI, P.:
Thromboseprophylaktische Ergebnisse in der urologischen
Chirurgie durch Verwendung von niedermolekularem Dextran
Med. Welt 25, 198 (1974)
- (136) VIRCHOW, R.:
Handb. spec. Pathol. u. Ther. Bd. I
Enke, Erlangen 1854, 158
- (137) WALDHAUSEN, E., BRINKE, G., NAGEL, A., LOHMANN, R.:
Allergische Reaktionen nach Dextraninfusion
Anaesth. 24, 129 (1975)

- (138) WALKER, C.H.M., MACKINTOSH, T.F.:

The treatment of hyperviscosity syndromes of the newborn
with hemodilution

In: K. Messmer, H. Schmid-Schönbein:

Hemodilution, theoretical basis and clinical application, p 271

S. Karger, Basel 1972

- (139) WEIDRINGER, G., HASSELBRING, H., STEINLEIN, H.:

Wie groß ist der Nutzeffekt der präoperativen Hämodilution
wirklich?

Anaesth. 25, 189-192 (1976)

ANHANG

Tab. 3: Veränderungen der Hämodynamik: systolischer und diastolischer Blutdruck, arterieller Mitteldruck (MAP), Herzfrequenz (HF) und der nach Bretschneider modifizierte Myokardindex (TTI-Tension-Time-Index); Mittelwerte $\pm$ SEM, Kontrolle: n = 20, Hämodilution: n = 18
A - E siehe Legende Abb. 1

I Kontrolle	A	B	C	D	E
Hkt (%)	42 $\pm$ 1	-	34 $\pm$ 1	34 $\pm$ 1	36 $\pm$ 1
RRs (mm Hg)	134 $\pm$ 5	-	133 $\pm$ 6	129 $\pm$ 3	129 $\pm$ 4
RRd (mm Hg)	80 $\pm$ 3	-	79 $\pm$ 3	72 $\pm$ 2	73 $\pm$ 2
MAP (mm Hg)	98 $\pm$ 3	-	97 $\pm$ 4	91 $\pm$ 2	92 $\pm$ 2
HF	76 $\pm$ 3	-	74 $\pm$ 2	78 $\pm$ 2	76 $\pm$ 2
TTI	1144 $\pm$ 39	-	1129 $\pm$ 58	1130 $\pm$ 37	1105 $\pm$ 26
II Hämodilution	A	B	C	D	E
Hkt (%)	43 $\pm$ 1	34 $\pm$ 1	32 $\pm$ 1	35 $\pm$ 1	36 $\pm$ 1
RRs (mm Hg)	144 $\pm$ 4	140 $\pm$ 7	137 $\pm$ 6	138 $\pm$ 5 ^{a)}	136 $\pm$ 5
RRd (mm Hg)	83 $\pm$ 2	84 $\pm$ 4	80 $\pm$ 3	74 $\pm$ 3	77 $\pm$ 3
MAP (mm Hg)	103 $\pm$ 2	103 $\pm$ 4	99 $\pm$ 4	95 $\pm$ 3	97 $\pm$ 3
HF	75 $\pm$ 2	75 $\pm$ 2	80 $\pm$ 3	61 $\pm$ 2	77 $\pm$ 1
TTI	1250 $\pm$ 45 ^{a)}	1216 $\pm$ 71	1225 $\pm$ 68	1238 $\pm$ 47 ^{a)}	1191 $\pm$ 38 ^{a)}

Signifikanz gegenüber der Kontrollgruppe:

a) $p < 0,05$

Tab. 4: Intraoperative Veränderungen von arteriellem und venösem Sauerstoffgehalt, arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVD-O₂) in der Hämodilutionsgruppe, sowie PO₂, O₂-Sättigung, pH, PCO₂, Bicarbonatkonzentration und Base Excess (B.E.) in beiden Gruppen, (Mittelwerte ± SEM, Kontrolle: n = 19, Hämodilution: n = 17)

A - C siehe Legende Abb. 1

I Kontrolle		A	B	C
PO ₂	(mm Hg)	97,8 ± 9,5	-	107,8 ± 10,4
O ₂ -Sättg.	(%)	93,7 ± 1,1	-	94,7 ± 0,7
pH		7,37 ± 0,01	-	7,32 ± 0,03
PCO ₂	(mm Hg)	41,6 ± 1,2	-	41,2 ± 1,6
HCO ₃ ⁻	(mval/l)	22,4 ± 0,4	-	20,8 ± 0,8
B.E.	(mval/l)	-2,2 ± 0,3	-	-4,8 ± 1,0
II Hämodilution		A	B	C
O ₂ -Cont. art. (Vol%)		16,8 ± 0,4	13,2 ± 0,4	11,6 ± 0,5
O ₂ -Cont. ven. (Vol%)		13,3 ± 0,7	10,3 ± 0,6	8,3 ± 0,9
AVD-O ₂	(Vol%)	3,5 ± 0,6	2,9 ± 0,5	3,3 ± 0,7
PO ₂	(mm Hg)	119,5 ± 14,7	118,7 ± 9,8	122,0 ± 10,4
O ₂ -Sättg.	(%)	94,8 ± 1,1	95,4 ± 1,1	95,5 ± 0,8
pH		7,36 ± 0,01	7,35 ± 0,01	7,33 ± 0,02
PCO ₂	(mm Hg)	42,2 ± 1,7	41,7 ± 1,8	41,4 ± 0,8
HCO ₃ ⁻	(mval/l)	22,4 ± 0,4	22,1 ± 0,4	21,0 ± 0,7
B.E.	(mval/l)	-2,0 ± 0,4	-2,6 ± 0,4	3,9 ± 0,9

Herrn Prof. Dr. Brendel bin ich für die freundliche Überlassung eines Arbeitsplatzes am Institut für chirurgische Forschung zu grossem Dank verpflichtet.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. K. Messmer, der den Verlauf der Untersuchungen und ihre Auswertung mit stets wertvoller Kritik und Anregung unterstützte.

Bei Herrn Prof. Dr. E. Schmiedt und Frau Dr. Ott sowie Mitarbeitern bedanke ich mich sehr herzlich für ihre geduldige Hilfsbereitschaft bei der Durchführung des klinischen Teils der Studie.

Bei Herrn Dr. F. Jesch und seinen Mitarbeitern, insbesondere Frl. R. Pfeiffer bedanke ich mich für die Einführung in die Laborarbeit und die Anfertigung der Abbildungen.

Lebenslauf

Ich wurde am 27. 2. 1951 in Hof an der Saale als Sohn des Kaufmannes Norbert Sliwka und seiner Frau Johanna, geb. Nocon, geboren.

Ab 1957 besuchte ich in Hof und später in Amberg die Volksschule. Hier trat ich 1962 ins Gregor-Mendel-Gymnasium ein, wo ich 1971 das Abitur ablegte.

Nach einem Semester der Biologie in Tübingen begann ich im Sommersemester 1972 das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Während meiner klinischen Semester absolvierte ich Famulaturen in einer allgemeinen und einer gynäkologischen Praxis.

Nach bestandenem Staatsexamen wurde mir im November 1978 in München die Approbation als Arzt erteilt.

Seit Januar 1979 bin ich als Stabsarzt bei der Luftwaffe im Fliegerhorst Fürstenfeldbruck tätig.

